7156-B
1971
Bx. 9

N° d'ordre : 148

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR L'OBTENTION DU TITRE DE

DOCTEUR INGÉNIEUR

PAR

Yvon ODIC

INGÉNIEUR-CHIMISTE E. N. S. C. B.
ATTACHÉ DE RECHERCHES AU C. N. R. S.

Alkylation en α de fonctions organiques par l'intermédiaire de composés organostanniques.

Soutenue le 9 juillet 1971, devant la Commission d'Examen :

MM. J. VALADE, Doyen ..... *Président.*

R. LALANDE, Professeur .....
P. MAZEROLLES, Maître de Recherches. } *Examinateurs.*
M. PEREYRE, Docteur ès sciences .....

— 1971 —

N° d'ordre : 148

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR L'OBTENTION DU TITRE DE

DOCTEUR INGÉNIEUR

PAR

Yvon ODIC

INGÉNIEUR-CHIMISTE E. N. S. C. B.
ATTACHÉ DE RECHERCHES AU C. N. R. S.

Alkylation en α de fonctions organiques par l'intermédiaire de composés organostanniques.

Soutenue le 9 juillet 1971, devant la Commission d'Examen :

MM. J. VALADE, Doyen ..... *Président.*

R. LALANDE, Professeur .....
P. MAZEROLLES, Maître de Recherches. } *Examinateurs.*
M. PEREYRE, Docteur ès sciences .....

— 1971 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A TOUS LES MIENS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543509_0017

A Monsieur le Doyen Jacques VALADE

Professeur de Chimie Organique
à l'Université de Bordeaux I

A Monsieur Michel PEREYRE

Docteur ès-Sciences

Ces recherches ont été développées au Laboratoire de Chimie Organique de l'Université de Bordeaux I.

Monsieur le Doyen J. VALADE a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire et n'a cessé de me prodiguer aide et conseils tout au long de ce travail. Je tiens à l'assurer de mon dévouement et de ma plus sincère reconnaissance tant pour la direction scientifique qu'il a assumée, que pour les marques de confiance et d'amitié qu'il m'a toujours témoignées.

Monsieur P. MAZEROLLES, Maître de Recherches, mon parrain au C.N.R.S., me fait l'honneur de venir juger mon travail. Je le prie de bien vouloir croire à ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur R. LALANDE, dont j'ai été l'élève à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Bordeaux, a accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à l'en remercier très sincèrement.

Monsieur M. PEREYRE, Docteur-ès-Sciences, a guidé sans relâche ces recherches. Il m'a fait profiter de son expérience en chimie et de son amitié toujours présente ; qu'il reçoive mes plus sincères remerciements et soit assuré que sa présence dans mon jury est pour moi un grand plaisir.

Mes remerciements vont également à tous mes camarades de laboratoire pour la sympathie qu'ils m'ont toujours témoignée et l'esprit d'amitié qu'ils ont su créer. Je les associe tous à la réalisation de ce mémoire.

Je ne saurais oublier non plus tous ceux qui ont été amenés à collaborer directement à ce travail et je les remercie pour leur efficacité et leur gentillesse.

INTRODUCTION

L'alkylation des composés organiques fonctionnels constitue une opération importante de la synthèse en Chimie Organique et a déjà fait l'objet de très nombreuses études.

G. STORK a proposé une élégante solution de ce problème pour les composés carbonylés, par l'intermédiaire des énamines ou des sels magnésiens d'imines.

Une autre possibilité consiste à alkyler des énolates métalliques dérivés de composés à méthylène actif : aldéhydes, cétones et esters. On utilise dans ce cas, le plus fréquemment, des énolates de lithium, sodium, potassium ou de magnésium. Une méthode similaire peut être employée dans le cas des nitriles.

En série organique de l'étain, les énolates dérivés d'aldéhydes (énoxyétains) présentent une structure exclusivement O-métallée ; leurs homologues issus de cétones, sont, en général, accompagnés de cétones α-stanniques isomères (dérivés C-métallés) de réactivité identique. Dans le cas des nitriles et des esters par contre, seule la forme C-métallée est présente (esters ou nitriles α-stanniques). Toutes ces espèces possèdent une réactivité très marquée de leurs liaisons étain-oxygène ou étain-carbone, vis-à-vis de réactifs polaires.

Nous nous sommes fixés comme objectif de réaliser des alkylations de composés organiques fonctionnels au moyen de ces organostanniques, puis de comparer les résultats obtenus avec ceux des méthodes classiques.

Nous aborderons donc ce travail en rappelant brièvement les principales méthodes d'alkylation et les modes d'obtention des intermédiaires métalliques et de leurs homologues stanniques.

Nous envisagerons ensuite la possibilité d'alkylation directe de cétones d'aldéhydes, de nitriles et d'esters par action d'agents alkylants sur les organostanniques.

Certains résultats nous amèneront à traiter dans une deuxième partie l'alkylation de mêmes composés fonctionnels mais après échange de métal ou addition de sels. Ceci nous conduira à étudier le rôle de ces sels dans la réaction d'alkylation et à discuter le mécanisme de l'action des agents alkylants.

Notre travail sera divisé de la façon suivante :

GENERALITES

PREMIERE PARTIE : Alkylation en α de groupes fonctionnels par action directe d'agents alkylants sur des dérivés organostanniques

Chapitre I :
Alkylation de cétones

Chapitre II :
Alkylation d'aldéhydes

Chapitre III :
Alkylation de nitriles et d'esters

DEUXIEME PARTIE : Alkylation en α de groupes fonctionnels à partir de dérivés organostanniques, par échange de métal ou addition de sels

Chapitre I :
Alkylation de cétones

Chapitre II :
Alkylation de nitriles et d'esters

Chapitre III :
Discussion du rôle des sels

RESUME ET CONCLUSION

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Nous décrirons, tout d'abord, les principales méthodes d'alkylation et les problèmes qu'elles soulèvent. Nous envisagerons, notamment, les modes d'obtention d'énolates et d'énoxyétains dérivés de cétones.

Nous décrirons également la synthèse des nitriles et des esters α-stanniques et des énoxyétains dérivés d'aldéhydes nécessités par notre étude.

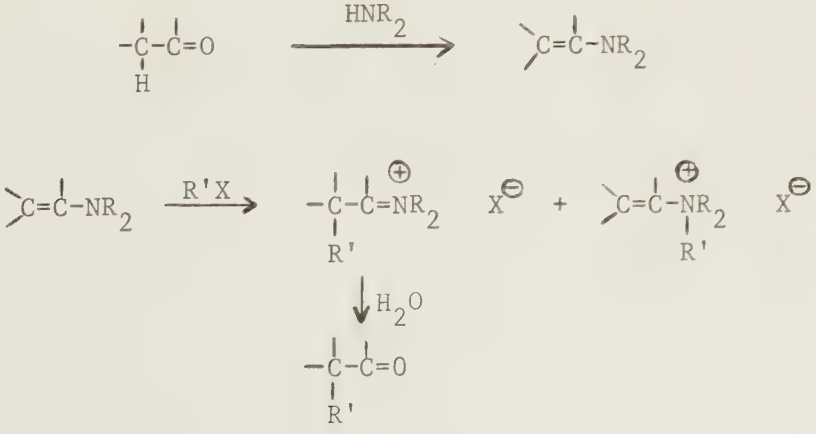
I - PRINCIPALES METHODES D'ALKYLATION EN α DE GROUPES FONCTIONNELS

Les méthodes d'alkylation les plus générales sont au nombre de deux (1) :

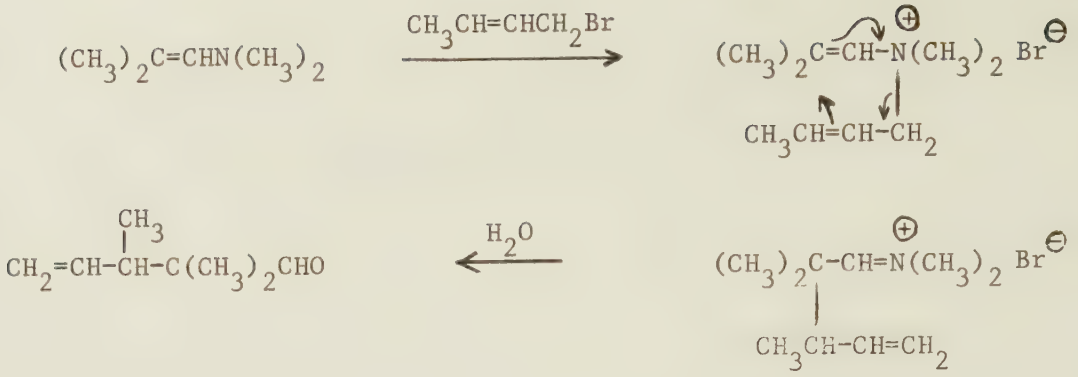
- l'une fait intervenir les énamines ou de préférence les sels d'imines (elle est applicable aux cétones et aldéhydes).
- l'autre fait appel à des dérivés métalliques de composés à méthylène actif (elle s'applique aux cétones, aldéhydes, nitriles et esters).

A- METHODES AUX ENAMINES OU AUX SELS D'IMINES (Méthodes de G. STORK)

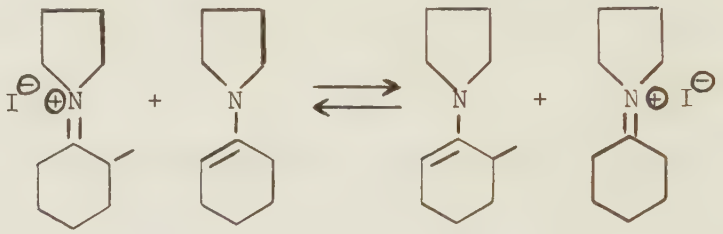
Le schéma de la première méthode de G. STORK aux énamines est le suivant :



En général, la N-alkylation est prédominante. Dès lors, avec des agents alkylants quelconques, le succès de l'opération est limité (2,3) Par contre, avec des dérivés halogénés réactifs, le produit N-alkylé peut subir un transfert intermoléculaire ou intramoléculaire du groupe alkyle sur le carbone (4). Par exemple :



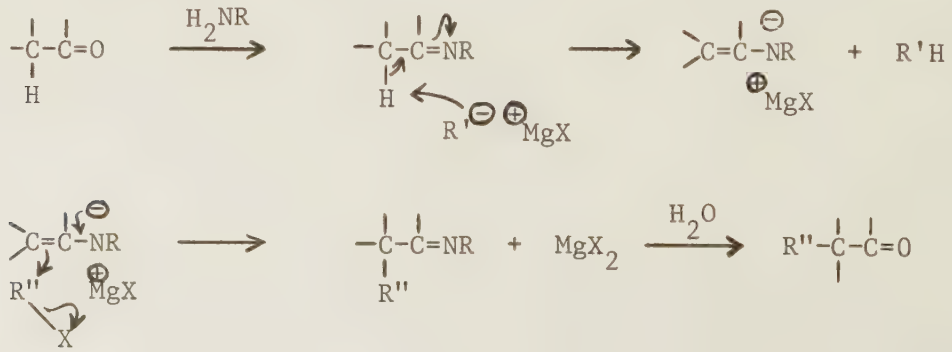
Nous notons, également, que le sel d'imine intermédiaire peut réagir avec l'énamine de départ pour donner une nouvelle énamine. H.O. HOUSE en donne en exemple (1) :



L'alkylation de l'énamine formée est possible et à l'hydrolyse on isole alors les produits mono et dialkylés.

Pour remédier à ces inconvénients, G. STORK a modifié sa première méthode en faisant appel à des sels de magnésium d'imines (5).

Le schéma réactionnel devient alors :



Cette deuxième méthode présente un certain nombre d'avantages :

- elle est applicable à des dérivés halogénés quelconques.

- les sels de magnésium d'imines sont suffisamment peu basiques pour ne pas déshydrohalogéner certains dérivés halogénés particulièrement fragiles.

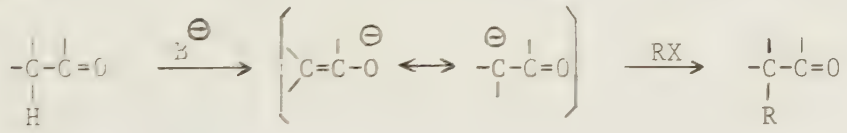
- elle ne donne pas de dérivés polyalkylés.

Signalons que certains auteurs ont proposé d'utiliser d'autres sortes de sels d'imines (6, 7).

B- METHODES A PARTIR DE COMPOSES A METHYLENE ACTIF

Des composés à méthylène actif-aldéhydes, esters, cétones, nitriles-réagissent avec des bases fortes, pour donner, par perte d'un proton en α de la fonction, des anions pouvant exister sous des formes mésomères. Ces anions, soumis à l'action d'un agent alkylant, conduisent aux composés fonctionnels α-alkylés correspondants.

Dans le cas d'un dérivé carbonylé, le schéma général de la réaction est le suivant :



Le problème essentiel consiste à réaliser l'alkylation sélective de l'une des positions en α de la fonction et d'éviter les polyalkylations.

Ce problème est directement lié à l'obtention de dérivés énoxylés spécifiques, c'est-à-dire en position parfaitement définie. C'est pourquoi nous allons aborder, ci-dessous, les principaux modes d'obtentions de dérivés énoxy-métalliques en insistant sur ceux qui conduisent à des produits uniques.

La polyalkylation, par contre, est en relation, avec la basicité des réactifs intermédiaires qui peuventjouer le rôle de bases énolisantes vis-à-vis de produits déjà alkylés. Nous en discuterons ultérieurement.

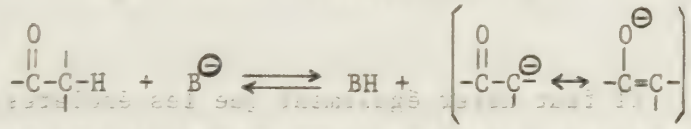
II - MODES D'OBTENTION DE DERIVES ENOXYMETALLIQUES

A- ENOLATES ALCALINS ET MAGNESIENS

Ces composés sont obtenus selon trois voies principales :

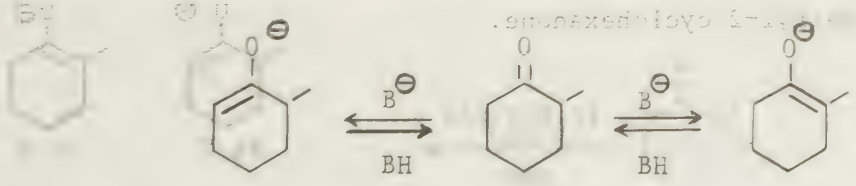
1- Action de bases fortes sur les composés carbonylés énolisables

Une cétone (ou un aldéhyde) peut réagir avec une base forte pour donner, par perte d'un proton en α de la fonction, un anion énolate stabilisé par résonance :



Les bases les plus fréquemment utilisées sont le triphénylméthylpotassium (8), le triphénylméthyllithium (9), l'hydrure de sodium (10). Avec ces composés, l'énolisation est rapide et totale. Il n'en est pas de même avec une base plus faible comme le tertiobutylate de potassium (11).

Lorsque l'énolisation porte sur une cétone dissymétrique, il peut alors se former deux énolates isomères. Si nous prenons, par exemple, le cas de la méthyl-2 cyclohexanone, deux possibilités se présentent :



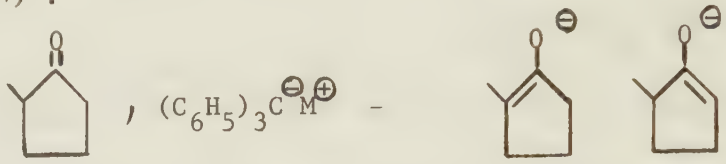
Dans ce cas, l'alkylation conduit à deux cétones isomères, alors que le but souvent recherché est l'obtention d'un dérivé monoalkylé unique.

En général, les réactions d'énolisation sont conduites sous contrôle cinétique ou thermodynamique suivant les conditions expérimentales.

Lorsque la réaction est contrôlée cinétiquement, l'énolate le moins substitué est prédominant : ceci indique que le proton le plus acide est éliminé préférentiellement (12,13,9).

Un contrôle thermodynamique de la réaction conduit, par contre, à l'isomère le plus favorisé thermodynamiquement c'est-à-dire, en général, au plus substitué.

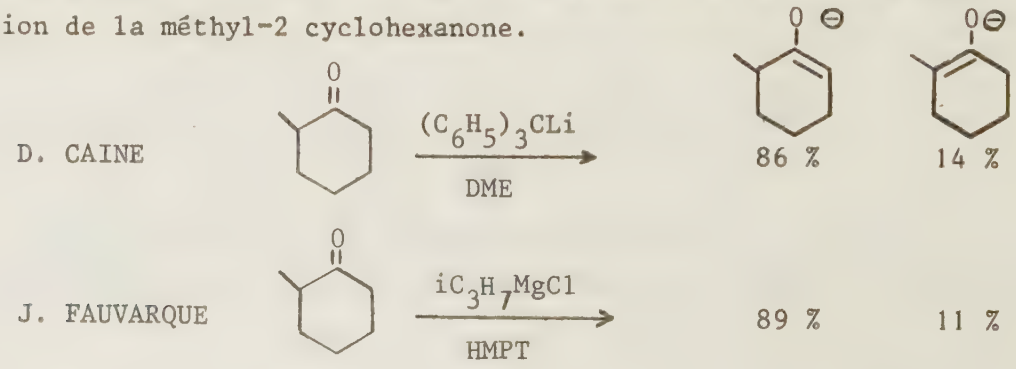
Les quelques exemples ci-dessous, illustrent clairement ce comportement (14) :



M = K (cinétique)	45	55
K (équilibre)	78	22
Li (cinétique)	28	72
Li (équilibre)	94	6

Il faut noter également que les énolates alcalins sont suffisamment stables pour ne pas s'équilibrer, en l'absence de cétone ou de donneur de proton, dans les conditions des réactions d'alkylation.

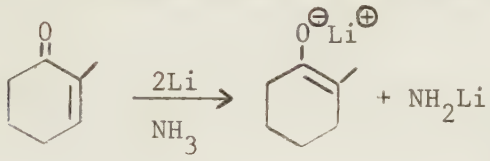
Ces résultats s'appliquent également aux cas des énolates magnésiens : J. FAUVARQUE a montré récemment qu'un organomagnésien dissous dans l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) énolise rapidement et totalement une cétone (15). Les résultats de cet auteur sont en parfait accord avec ceux de la littérature, notamment avec les études de D. CAINE (13) sur l'énolisation de la méthyl-2 cyclohexanone.



Quoiqu'il en soit, aucune de ces méthodes ne donne dans le cas des cétones dissymétriques, un anion énolate unique. Certains auteurs, pour contourner cette difficulté, proposent soit de bloquer un des côtés sur lequel la réaction est possible (16,17,18) soit d'augmenter fortement l'acidité d'un proton par un groupe activant (19,20,21,22) en α du carbonyle, tout en stabilisant en même temps l'anion formé. Ces réactions présentent cependant des inconvénients et il est intéressant et important d'envisager de nouveaux modes d'obtention.

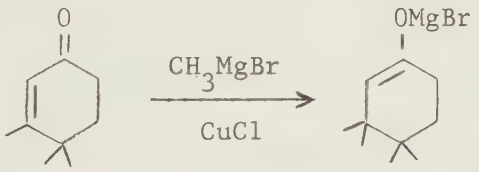
2- Réduction par les métaux dans l'ammoniac liquide

a) Cas des cétones α-éthyléniques



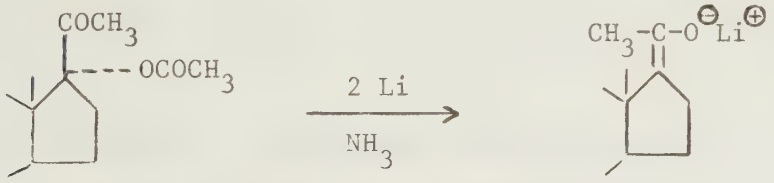
Dans ce cas, l'ammoniac sert de donneur de proton ; un solvant protique présent dans le milieu peut également jouer ce rôle (23,24).

Une méthode un peu similaire consiste à réduire une cétone α-éthylénique par un magnésien en présence de chlorure cuivreux favorisant l'addition 1-4 suivant le schéma (26) :

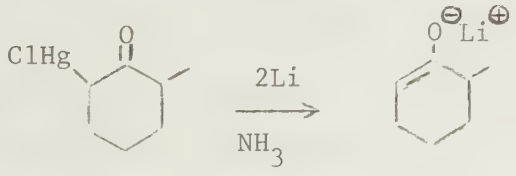


b) Cas d'une α-halo ou d'une α-acétoxycétone (25)

Les exemples cités se rapportent à l'alkylation de stéroïdes :



c) Cas d'une cétone α-chloromercurique (13)



3- Réactions d'échanges à partir de dérivés énoxylés

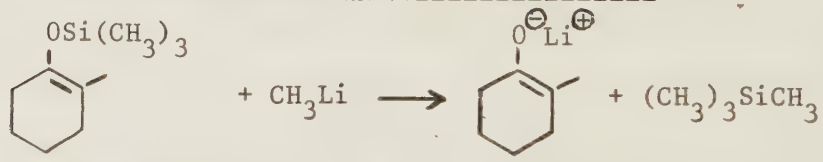
Deux méthodes ont été développées :

a) Action d'une solution de méthyllithium dans le diméthoxyéthane (DME) sur un acétate d'énol (10,27)

Cette méthode, mise au point par H.O. HOUSE, est probablement une des plus générales pour obtenir un énolate de structure définie, puisque les acétates d'énols sont d'accès facile. Cette réaction présente, cependant, un inconvénient important : lors de la substitution, il se forme de l'acétone sur laquelle une deuxième molécule d'organolithien réagit ; le tertiobutylate de lithium, à son tour, agit comme une base forte et énolise une des cétones alkylées présentes dans le milieu (27)

Cette difficulté a conduit G. STORK et P. HUDRLIK à proposer une autre méthode.

b) Action d'une solution d'organolithien dans le DME ou d'un organomagnésien sur un énoxysilane (28) *



Le tétraméthylsilane formé est facilement éliminé du milieu

Les énoxysilanes sont préparés, par exemple, soit par réaction d'un dérivé organométallique avec le triméthylchlorosilane $(CH_3)_3SiCl$ (29,30,31), soit par action directe sur la cétone, du mélange $(CH_3)_3SiCl$ / $(C_2H_5)_3N$ / $ZnCl_2$ (32)

Les énoxysilanes purs peuvent être aisément obtenus par distillation ou CPV préparative.

---

* les premiers résultats de G. STORK et P. HUDRLIK sont apparus au moment où, nous-mêmes, développions une méthode similaire à partir des énoxyétains. Elle sera décrite dans la deuxième partie de ce mémoire.

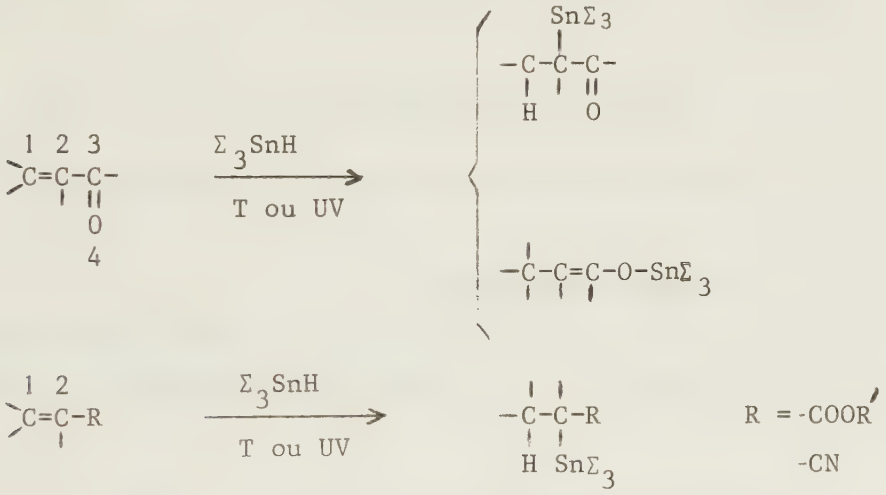
Nous allons montrer que les deux méthodes conduisant à des ions énolates spécifiques, que nous venons de décrire, s'appliquent, dans leur principe, à la synthèse des dérivés stanniques α-fonctionnels.

B- ENOXYETAINS OU COMPOSES FONCTIONNELS α-STANNIQUES

1- Addition en 1-4 ou en 1-2 d'hydrure de tributylétain sur des dérivés éthyléniques α-fonctionnels

Cette addition concerne les cétones, nitriles, esters α-éthyléniques. Alors que l'addition se fait exclusivement en 1-2 pour les deux derniers composés cités (33), elle a lieu en 1-4 ou 1-2 pour les cétones α-éthyléniques (34-37)

Le schéma réactionnel est le suivant :



L'hydrure de tributylétain utilisé est facilement préparé par réduction de l'oxyde de tributylétain au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium (38) ou par échange entre l'oxyde de tributylétain et un polysiloxane renfermant des liaisons Si-H (39-41).

Les composés d'addition obtenus sont purifiés par simple distillation.

2- Réaction de transalcoxylation au moyen d'un acétate d'énol (42)

Une autre voie d'accès aux énoxyétains consiste à faire réagir un alcoxyétain et un ester d'énol. Cette méthode n'est applicable qu'aux aldéhydes et cétones.

Le schéma réactionnel est le suivant :

$$\text{>C=C(OCOCH}_3\text{)} + (C_4H_9)_3SnOCH_3 \rightleftharpoons \text{>C=C(OSn(C}_4\text{H}_9\text{)}_3\text{)} + CH_3COOCH_3$$

Une simple distillation de l'acétate de méthyle déplace l'équilibre dans le sens de la formation du composé énoxystannique.

L'énoxyétain est parfois obtenu en mélange avec la cétone α-stannique isomère.

Le méthoxytributylétain s'obtient aisément par action du carbonate de méthyle sur l'oxyde de tributylétain (43)

$$(C_4H_9)_3SnOSn(C_4H_9)_3 + CO_3(CH_3)_2 \longrightarrow 2(C_4H_9)_3SnOCH_3 + CO_2$$

Les acétates d'énols sont également d'un accès facile :

a) pour les cétones

- transestérification de l'acétate d'isopropènyle avec une cétone, l'acide sulfurique étant utilisé comme catalyseur (44-47)

$$RCOCH_3 + CH_2=C(OCOCH_3)-CH_3 \xrightarrow{H^+} R-C(OCOCH_3)=CH_2 + CH_3COCH_3$$

- action de l'anhydride acétique sur une cétone, en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS) (48).

$$RCOCH_3 + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H^+} R-C(OCOCH_3)=CH_2 + CH_3COOH$$

b) pour les aldéhydes

- action de l'anhydride acétique sur l'aldéhyde, en présence d'acétate de potassium (49, 50).

$$RCH_2CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{CH_3COOK} RCH{=}CHOCOCH_3 + CH_3COOH$$

Ces deux modes de préparation de composés organostanniques présentent l'avantage d'être relativement simples et de conduire à des dérivés C- et O- stanniques de structure parfaitement définie. D'autre part, les réactions secondaires qui peuvent intervenir lors de l'alkylation, et qui sont dues, en partie, à des produits formés lors de la synthèse des énolates, ne se produiront pas ici, car les réactifs intermédiaires sont obtenus dans un état de grande pureté. Cependant, ces dérivés organostanniques sont délicats à manipuler à cause de leur grande sensibilité à l'hydrolyse. Il faut également apporter certaines restrictions à la méthode :

- la synthèse des énoxyétains est dépendante de celle des esters d'énols.

- les produits organostanniques sont parfois difficiles à purifier à cause de leur haute température d'ébullition.

- enfin, les additions d'hydrure de tributylétain sur des composés α-éthylèniques peuvent donner des produits β-stanniques qui sont très peu réactifs et difficilement séparables des α-stanniques fonctionnels.

$$\overset{\beta\ \alpha}{C{=}C{-}R} + (C_4H_9)_3SnH \xrightarrow{T \text{ ou } UV} \begin{cases} (C_4H_9)_3Sn{-}\overset{H}{C}{-}C{-}R & \beta \\ -C{-}C{-}R \quad (H,\ Sn(C_4H_9)_3) & \alpha \end{cases}$$

Malgré ces remarques, nous allons montrer que l'utilisation des réactifs organostanniques, dans les réactions d'alkylation, présente des avantages incontestables.

PREMIERE PARTIE

ALKYLATION EN α DE GROUPES FONCTIONNELS PAR ACTION DIRECTE D'AGENTS ALKYLANTS SUR DES REACTIFS ORGANOSTANNIQUES

Nous envisagerons tout d'abord dans cette première partie, l'alkylation de cétones ou aldéhydes par voie organostannique par action directe d'un agent alkylant (51)

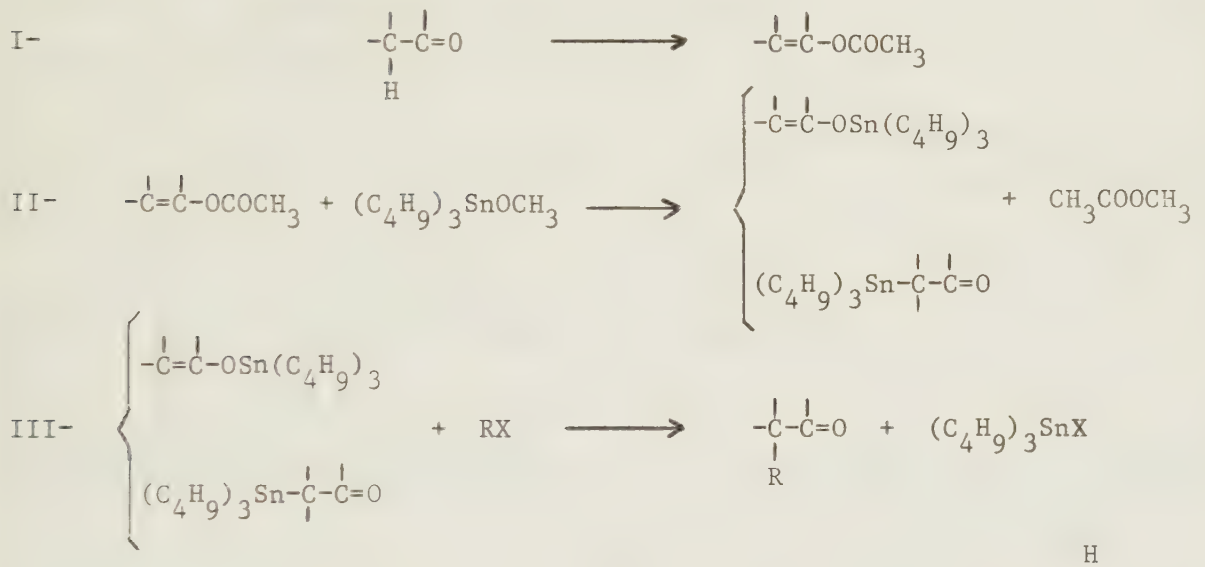
Après avoir décrit nos résultats, nous nous attacherons à les comparer à ceux de la littérature relatifs aux alkylations d'énolates alcalins ou magnésiens. Le problème de la C- ou O-alkylations et de la polyalkylation sera alors envisagé.

Nous montrerons ensuite que les nitriles et les esters α-stanniques réagissent beaucoup plus difficilement avec les dérivés halogénés, mais que l'emploi d'un solvant approprié favorise toutefois la réaction.

CHAPITRE I

ALKYLATION DE CETONES

L'ensemble des réactions que nous avons mises en jeu est le suivant :



Les réactions (I, II, III) permettent de passer de $-\overset{H}{\underset{|}{C}}-C=O$ à $-\overset{R}{\underset{|}{C}}-C=O$ et constituent donc un mode d'alkylation de cétones par voie organostannique.

Nous envisagerons successivement l'action des halogénures d'alkyle simples puis celle des halogénures porteurs d'autres fonctions organiques.

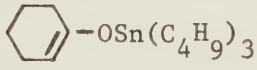
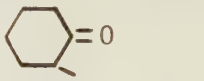
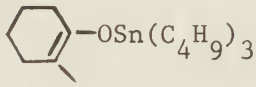
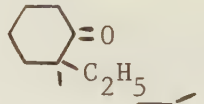
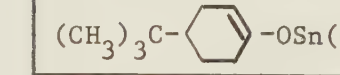
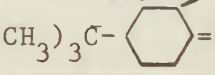
I- ALKYLATION PAR DES HALOGENURES SIMPLES

Les réactifs sont mélangés sous argon et chauffés en général à la température d'ébullition du dérivé halogéné. Les produits formés sont ensuite directement distillés.

A- Halogénures saturés

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

TABLEAU I

Dérivés organostanniques	RX	Conditions	Produits alkylés	Rdt % (a)
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$ (b)	CH_3I	80°16h	$C_2H_5COCH_3$	60
"	iC_3H_7I	100°14h	$iC_3H_7CH_2COCH_3$	0
"	C_3H_7I	80°16h	$C_3H_7CH_2COCH_3$	5
"	C_3H_7I	140°16h	$C_3H_7CH_2COCH_3$	43
"	C_3H_7Br	140°16h	$C_3H_7CH_2COCH_3$	traces
$C_2H_5CH(COCH_3)Sn(C_4H_9)_3$ $C_2H_5CH{=}C(CH_3)OSn(C_4H_9)_3$	CH_3I	80°16h	$C_2H_5CH(CH_3)COCH_3$	84
	CH_3I	80°16h		90
	C_2H_5I	120°60h		76
	CH_3I	80°14h		70

(a) rendements établis par CPV sur des fractions distillées ;
(b) forme C-stannique pratiquement pure ;

ALKYLATION DE CETONES PAR DES HALOGENURES SATURES

Remarques :

La méthylation de la tertiobutyl-4 cyclohexanone a été réalisée au laboratoire par J.P.QUINTARD. Les proportions de méthyl-2 cis et méthyl-2 trans tertiobutylcyclohexanone sont respectivement de 43 % et 57 %. L'alkylation de cette cétone par la méthode de G. STORK conduit à 95 % de cis et 5 % de trans (5). Ce résultat indique que l'alkylation de l'énolate stannique est peu stéréosélective.

Ce tableau attire les commentaires suivants :

- quelque soit le dérivé organostannique employé, l'alkylation se fait toujours sur le carbone. Nous n'avons jamais observé de produits O-alkylés au cours de ces manipulations.

- les iodures réagissent plus facilement que les bromures, et les dérivés méthylés plus facilement que les composés éthylés. Ceci est en accord avec des séquences habituelles.

- nous n'isolons pas dans ces conditions des produits polyalkylés. Ceci est très important et laisse présumer un assez faible caractère ionique des liaisons étain-oxygène ou étain-carbone fonctionnel. Ces problèmes seront discutés dans le troisième paragraphe de ce chapitre.

B- Sulfate et tosylate de méthyle

Les sulfates et les tosylates, agents alkylants puissants, présentent une faible réactivité vis-à-vis des dérivés organostanniques α-fonctionnels, comme le montrent les résultats ci-dessous :

TABLEAU II

Dérivés organostanniques	Agents alkylants	Conditions	Monoalkylation %		% Polyalkylation
			C. dérivés	O. dérivés	
-$OSn(C_4H_9)_3$	$(CH_3O)_2SO_2$	80°14h	16	0	1
-$OSn(C_4H_9)_3$	$(CH_3O)_2SO_2$	100°14h	0	0	0
-$OSn(C_4H_9)_3$	$(CH_3O)_2SO_2$	100°14hDME	29	0	2
-$OSn(C_4H_9)_3$	Ts OCH_3	100°14h	29	5	9

Le tosylate de méthyle sera toujours noté Ts OCH_3
Les rendements ont été établis par CPV sur des fractions distillées.
Les dérivés polyalkylés présents sont probablement des diméthylcyclohexanones, mais, la présence de l'éther d'énol alkylé n'est pas exclue.

ALKYLATION DE LA CYCLOHEXANONE PAR LE SULFATE OU LE TOSYLATE DE METHYLE

Ces résultats attirent quelques remarques :

- les sulfates et tosylates semblent favoriser les réactions de polyalkylation . Ceci est, sans doute, en relation avec leur très faible réactivité vis-à-vis de l'organostannique. En effet, nous montrerons qu'un échange peut se produire entre l'enoxyétain et la cétone alkylée dans des conditions relativement énergiques.

- avec un sulfate, la réaction à 80° donne de meilleurs résultats qu'à 100°. Il s'agit là probablement d'une dégradation de l'énoxyétain par le sulfate. En effet, bien que le mélange des réactifs soit athermique, après quelques heures de chauffage, le milieu réactionnel devient noir pour se solidifier ensuite.

Afin d'essayer d'éviter ces dégradations, nous avons effectué une série de réactions dans des solvants variés en observant également la proportion de dérivés C- et O-alkylés.

TABLEAU III

$-OSn(C_4H_9)_3$ + $TsOCH_3$ 100° 14 h	$\frac{\%\ O\text{-alkylation}}{\%\ C\text{-alkylation}}$	Rdt de réaction en produit monoalkylé %
CH_3CN	0,1	13
C_6H_{12}	0,1	16
sans solvant	0,3	38
DME	0,3	22
éther	0,8	40
HMPT	1,0	70

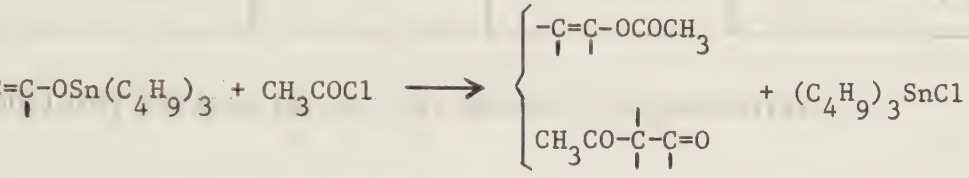
ROLE DU SOLVANT DANS LA METHYLATION DE LA CYCLOHEXANONE PAR LE TOSYLATE DE METHYLE

La réactivité de l'énoxyétain, vis-à-vis du tosylate augmente approximativement avec la basicité du solvant. Le pourcentage de O-alkylation suit la même progression. Ceci semble assez normal car on sait que le tosylate de méthyle favorise plutôt la formation de O-dérivés (52). Ces résultats nous aiderons à formuler quelques hypothèses, quant au mécanisme réactionnel, dans

la deuxième partie de ce travail.

II- ALKYLATION PAR DES HALOGENURES FONCTIONNELS

L'étude de la scission d'un composé organostannique α-fonctionnel ou d'un énoxyétain par un chlorure d'acide a déjà été réalisée. Elle a permis de montrer que l'on obtient facilement les esters d'énols correspondants accompagnés parfois de faibles quantités de dicétones isomères (35,42).



Nous rappellerons quelques résultats obtenus au laboratoire par B. BELLEGARDE et M. PEREYRE :

TABLEAU IV

Dérivésorganostanniques	Esters d'énols %	Dicétones %
$iC_3H_7CH=C(CH_3)OSn(C_4H_9)_3$	$iC_3H_7CH=C(CH_3)OCOCH_3$ 100	
$C_2H_5CH=C(CH_3)OSn(C_4H_9)_3$	$C_2H_5CH=C(CH_3)OCOCH_3$ 87	$CH_3COCH(C_2H_5)COCH_3$ 13
$CH_3COCH_2Sn(C_4H_9)_3$	$CH_2=C(CH_3)OCOCH_3$ 93	$CH_3COCH_2COCH_3$ 7

REACTION DE DERIVES ORGANOSTANNIQUES AVEC LE CHLORURE D'ACETYLE

Le chlorure d'acétyle, dérivé halogéné particulièrement réactif, attaque préférentiellement le réactif organostannique par son pôle de plus forte densité électronique, c'est-à-dire l'oxygène. Quelques exemples identiques sont signalés dans la littérature, notamment à propos de l'action de l'éther chlorométhylique ou de l'éther chlorométhylbenzylique sur un énolate (53).

Pour notre part, les essais que nous avons effectués n'ont pas été concluants, surtout en ce qui concerne l'éther chlorométhylique.

Les résultats que nous avons obtenus sont rassemblés dans les tableaux V et VI :

TABLEAU V

Dérivés organostanniques	Agents alkylants	Conditions	Produits alkylés	Rdt %
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	$BrCH_2COOC_2H_5$	140° 14h	$CH_3COCH_2CH_2COOC_2H_5$	50
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	$ClCH_2OCH_3$	100° 14h	$CH_2=C(OCH_2OCH_3)CH_3$	63
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	$ClCOOC_2H_5$	140° 14h	$(C_2H_5)_2CO_3$	50

ALKYLATION DE L'ACETONE PAR DES HALOGENURES FONCTIONNELS

Ces résultats entrainent les remarquent suivantes :

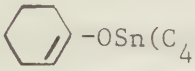
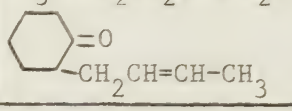
- les rendements obtenus sont relativement faibles compte tenu de la réactivité des agents alkylants.

- le chloroformiate conduit au carbonate d'éthyle. Il provient probablement d'une dismutation du carbonate mixte dans les conditions de notre réaction. On met en évidence, en effet, par RMN, l'existence d'un composé dont la structure semble la suivante : $CH_2=C(OCOOCH_2CH_3)CH_3$.

Des essais effectués, d'autre part, avec les énoxyétains de la cyclohexanone et de la méthyl-2 cyclohexanone et l'éther chlorométhylique n'ont pas permis d'identifier avec certitude des produits d'alkylation. Dans tous les cas, le milieu réactionnel noircit quelle que soit la provenance de l'éther chlorométhylique (commercial ou préparé au laboratoire) et il est pratiquement impossible d'isoler un produit léger, notamment, dans le cas de la cyclohexanone. Il semble que des réactions plus complexes interviennent. Nous retrouverons ces mêmes difficultés lors des essais d'alkylation d'aldéhydes par l'éther chlorométhylique.

Les halogénures allyliques et crotyliques ne nous ont pas donné non plus, les résultats escomptés. Les rendements obtenus par simple mélange des réactifs et chauffage sont toujours assez faibles. Cette particularité contraste avec la forte réactivité habituelle de ces agents alkylants. Nos résultats sont rassemblés dans le tableau VI :

TABLEAU VI

Dérivés organostanniques	RX	Conditions	Produits alkylés	Rdt (a)
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	$CH_3CH{=}CHCH_2Br$	100° 14 h	$CH_3COCH_2CH_2CH{=}CHCH_3$	43
"	$CH_2{=}CH{-}CH_2Br$	110° 14 h	$CH_3COCH_2CH_2CH{=}CH_2$	0
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	$CH_2{=}CH{-}CH_2Br$	120° 48 h	$CH_3COCH_2CH_2CH{=}CH_2$	19
"	$CH_2{=}CH{-}CH_2Br$	120° 48 h HMPT (b)	$CH_3COCH_2CH_2CH{=}CH_2$	34
	$CH_3CH{-}CHCH_2Br$	100° 14 h		65

(a) Rdtpar CPV sur des fractions distillées

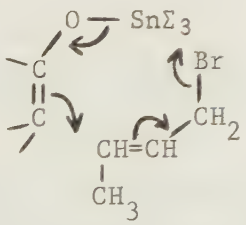
(b) G. COLIN, Thèse Docteur-Ingénieur, Bordeaux 1967

ALKYLATION DE CETONES PAR DES BROMURES D'ALLYLE ET DE CROTYLE

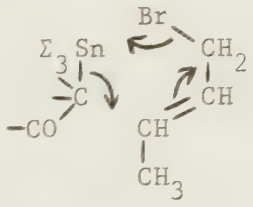
- Notons tout d'abord les rendements relativement faibles et le rôle positif d'un solvant comme le HMPT dans de telles réactions.

- Nous avons obtenu uniquement des C-dérivés et seuls des composés à structure linéaire ont été mis en évidence.

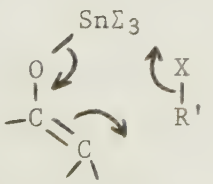
Cette dernière remarque implique qu'aucune transposition allylique n'intervient au cours des alkylations ; ceci élimine en particulier des mécanismes tels que :



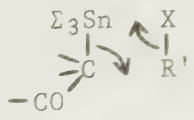
ou



Dans l'hypothèse d'un transfert électronique cyclique, la nature des produits formés (C-alkylation) imposerait des mécanismes du type :



ou



Ces deux types de transfert peuvent intervenir, suivant la nature de l'organostannique utilisé ; cependant, il faut noter que les travaux de I.F. LUTSENKO et ses collaborateurs (54) ont montré que, dans certaines conditions, il existe un équilibre entre les formes O- et C-stanniques isomères :

On peut alors imaginer qu'un seul type de transfert électronique intervient et qu'il s'accompagne d'un déplacement de l'équilibre dans le sens favorable à l'évolution de la réaction. Dans l'état actuel de nos travaux, un choix définitif ne semble pas possible. La faible réactivité des halogénures allyliques ne trouve pas non plus d'explication satisfaisante.

Nous venons de montrer, dans les deux premières parties de ce chapitre, que des agents alkylants peuvent réagir sur des dérivés α-stanniques fonctionnels ou énoxystanniques en donnant des produits alkylés avec de bons rendements. L'alkylation se fait, en général, sur le carbone ; dans quelques cas, on note la présence de produits polyalkylés. Ces remarques nous amènent à envisager maintenant le problème général de la réactivité des énoxyétains vis-à-vis d'agents alkylants.

III- REACTIVITE COMPAREE DES ENOXYETAINS ET DES AUTRES ENOLATES

Avant d'envisager les problèmes des polyalkylations et des O-alkylations, il est intéressant d'étudier le comportement d'énoxyétains isomères vis-à-vis de dérivés halogénés ainsi que d'effectuer des comparaisons avec d'autres énolates métalliques. Nous avons déjà rappeler qu'il est parfois difficile d'obtenir un dérivé enoxylé unique.

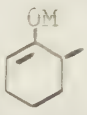
A- Réactivité de dérivés énoxylés isomères

Nous décrirons tout d'abord leurs modes d'obtention ainsi que les compositions des mélanges d'isomères isolés. L'étude portera sur la méthyl-2 cyclohexanone.

1- Enolisation

Les résultats sont rassemblés dans le tableau VII :

TABLEAU VII

Méthode de formation			Réf.
$(C_6H_5)_3CLi$ DME (Cinétique)	86	14	33
$(C_6H_5)_3CLi$ DME (Thermodynamique)	10	90	33
$(C_6H_5)_3CK$ DME (Cinétique)	68	32	37
$(C_6H_5)_3CK$ DME (Thermodynamique)	30	70	37
iC_3H_7MgCl HMPT (Cinétique)	89	11	13
iC_3H_7MgCl HMPT (Thermodynamique)	9	91	13
$(CH_3CO)_2O$; $(C_4H_9)_3SnOCH_3$ (b)	1	99 (a)	
$CH_2=C(OCOCH_3)CH_3$; $(C_4H_9)_3SnOCH_3$ (b)	45	55	
iC_3H_7MgCl, HMPT, (Cinétique) puis $(CH_3CO)_2O$; $(C_4H_9)_3SnOCH_3$	85	15	

(a) dosages effectués par RMN sur les esters d'énols

(b) les esters d'énols ont été préparés suivant le mode opératoire décrit dans la littérature (8)

ENOLATES ET ENOXYETAINS DERIVES DE LA METHYL-2 CYCLOHEXANONE

Dans le cas des dérivés organostanniques, la méthode à l'anhydride acétique conduit à l'isomère le plus substitué. Cependant, les pourcentages des deux isomères peuvent varier légèrement suivant les conditions et le temps de chauffage.

La quantité de catalyseur utilisée peut également intervenir. Les mêmes facteurs jouent lorsqu'on énolise la cétone à l'aide de l'acétate d'isopropényle. H.O. HOUSE (8) rapporte des rendements respectifs de 36 % et 64 % pour le même exemple, lors de l'énolisation à l'acétate d'isopropényle.

Les autres essais montrent nettement la différence de proportions d'isomères suivant que l'on opère sous contrôle cinétique ou thermodynamique.

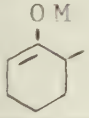
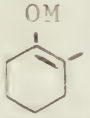
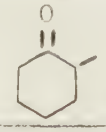
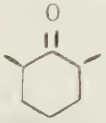
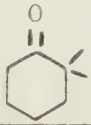
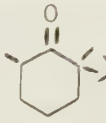
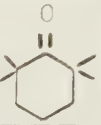
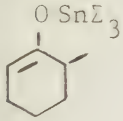
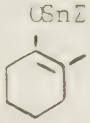
On peut se demander si les proportions des isomères de départ vont se retrouver dans les produits d'alkylation, c'est-à-dire s'il y a isomérisation au cours de réaction, ou encore des différences très marquées entre les vitesses de réaction.

2- Alkylation

Les résultats du tableau VIII concernent la méthylation de la méthyl-2 cyclohexanone.

Ils montrent que les énolates potassiques, sodiques et magnésiens s'isomérisent dans les conditions de leur emploi. Par contre, les dérivés lithiens ou stanniques ne s'équilibrent pas ou réagissent plus vite qu'ils ne s'équilibrent en présence de cétone libre.

TABLEAU VIII

Enolates métalliques %		Conditions d'alkylation	Composition du mélange obtenu					Réf.
		M. Agent alkylant						
				(a)	(b)			
30	70	K CH_3I DME	25	10(20)	41(80)	24	1	57
68	32	" "	12	30(53)	27(47)	27	4	57
non déterminé		Na NaH-CH_3I	48	26	18	8		8
90	10	Li CH_3I DME	5	71(89)	9(11)	15	0	57
10	90	Li CH_3I DME	15	8(9)	70(91)	7		57
89	11	MgCl CH_3I HMPT	14	0	59	11		15
								
85	15	CH_3I	4	79(82)	17(18)	0	0	
45	55	CH_3I	6	44(47)	50(53)	0	0	

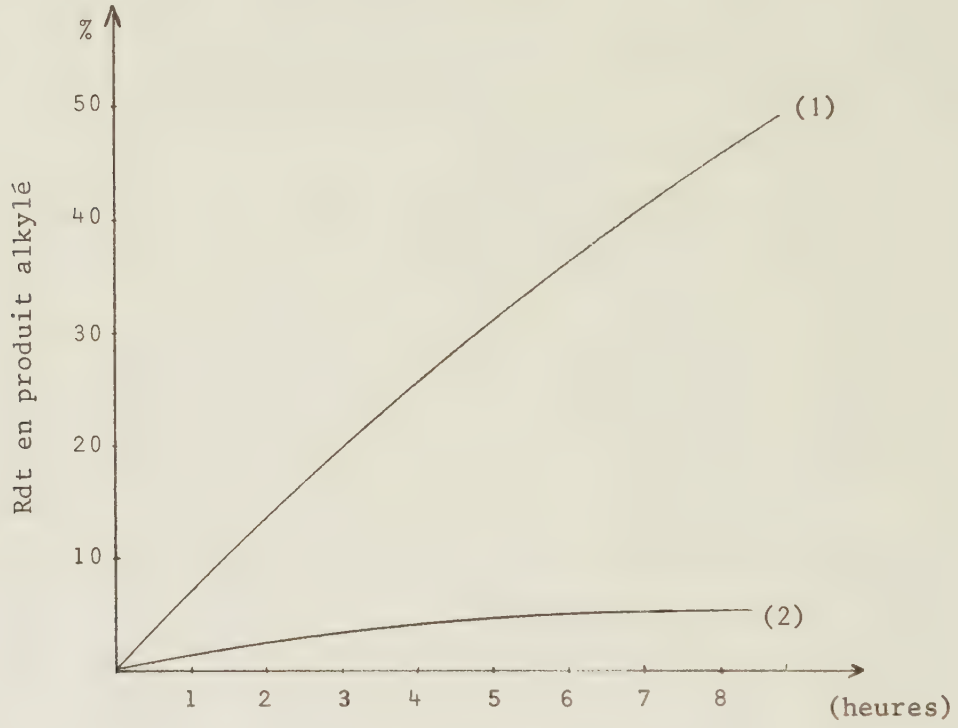
(a) (b) % de 2,6 et 2,2 diméthylcyclohexanone dans le mélange (2,6 et 2,2)

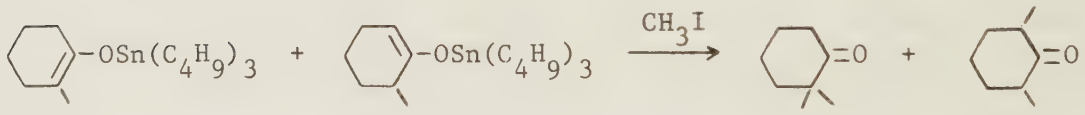
METHYLATION DE LA METHYL-2 CYCLOHEXANONE

A PARTIR DE DIFFERENTS ENOLATES ET D'ENOXYETAINS

Puisque les deux énoxyétains isomères ont une structure différente, en effet l'un des deux possède un méthyle sur la double liaison, on peut supposer qu'ils réagissent avec l'agent alkylant chacun avec une vitesse propre.

Partant d'une composition connue de mélange, nous avons suivi, par CPV, au cours d'une réaction d'alkylation par l'iodure de méthyle, la formation des deux diméthylcyclohexanones. Nos résultats nous ont permis de conclure que l'énoxyétain le plus substitué réagit le plus vite, comme le montrent les courbes ci-dessous :



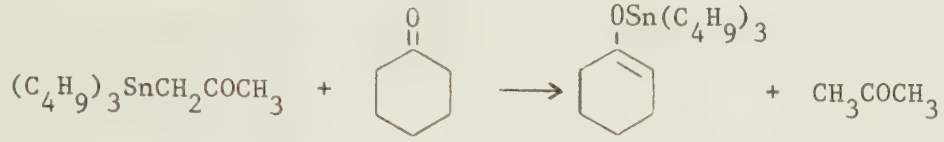


65% 35% (1) (2)

Nos résultats sont en accord avec ceux de D. CAINE à propos de l'alkylation des énolates de lithium de la méthyl-2 cyclohexanone (55).
Cet auteur précise que, bien que les vitesses d'alkylation des deux énolates soient du même ordre de grandeur, l'énolate le plus substitué réagit plus vite que le moins substitué. J. FAUVARQUE, pour sa part, propose pour les énolates magnésiens la séquence de vitesse de réaction : monosubstitué $>$ non substitué $\gg$ bisubstitué (15).

Nous avons supposé qu'aucune équilibration n'intervient en cours de réaction, ce qui est en accord avec les résultats du tableau précédent.

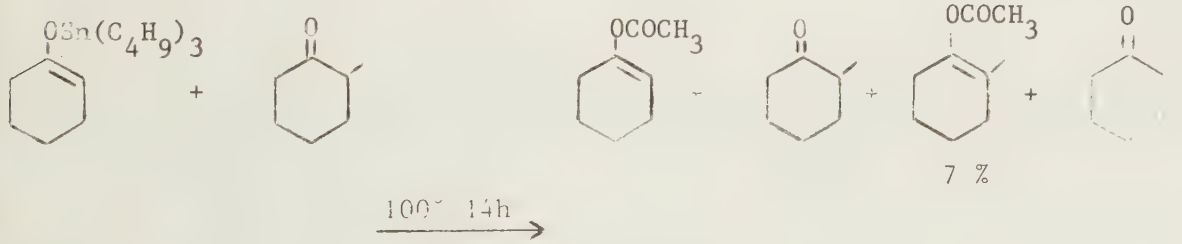
Quoiqu'il en soit, des échanges entre énoxyétains et cétones, ou, plus généralement, entre composés α-stannique et dérivés à méthylène actif ont été mis en évidence au Laboratoire (42 :



Pour notre part, nous avons vérifié que de tels échanges sont possibles entre les énoxyétains et les cétones d'alkylation cités précédemment. Par exemple :

Nous avons tenté de mettre en évidence cet équilibre en opérant de la manière suivante : chauffage des réactifs correspondant à chacune des deux réactions compétitives, puis, traitement par le chlorure d'acétyle afin de transformer tous les énoxyétains présents en esters d'énols, selon (36) :

La phase organique est analysée, après distillation. Nous avons obtenu les résultats suivants :

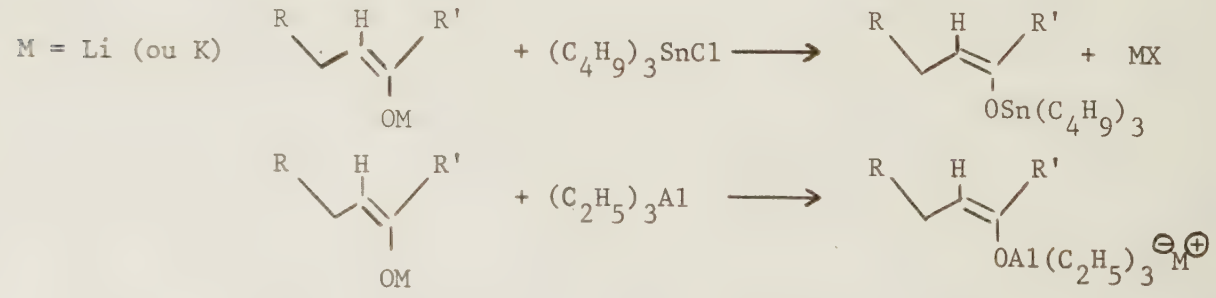


La présence des deux esters d'énols en proportion de 7 % et de 5 %, dans les fractions distillées prouve que l'échange a lieu et que, par conséquent, des réactions de polyalkylation peuvent intervenir. Cependant, l'importance de ces dernières reste assez limitée, du moins dans les conditions habituelles d'alkylation que nous avons utilisées.

B- Polyalkylations

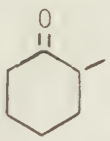
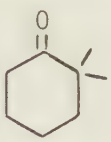
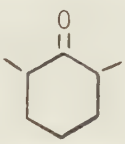
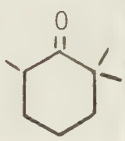
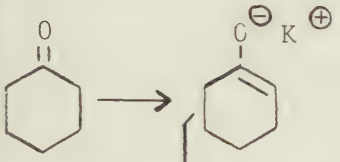
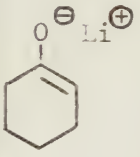
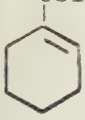
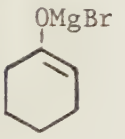
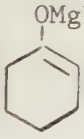
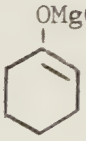
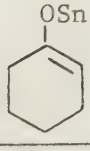
Nos résultats montrent que ces réactions secondaires sont pratiquement inexistantes lorsqu'on emploie comme intermédiaire réactionnel un dérivé organostannique. Les quelques cas signalés à propos des sulfates et tosylates, agents alkylants très peu réactifs vis-à-vis des énoxyétains, peuvent s'expliquer par les réactions d'équilibre précédemment décrites. Par contre, ces polyalkylations interviennent fréquemment dans le cas d'autres énolates métalliques comme l'indiquent les tableaux VIII et IX.

Les résultats du tableau IX montrent que, si certains facteurs interviennent dans la formation de dérivés polyalkylés - l'hétérogénéité du milieu peut protéger la cétone de polyalkylation, l'emploi d'un solvant basique peut favoriser au contraire les échanges (58)- les vitesses d'équilibration des énolates avec les cétones décroissent lorsque le caractère covalent de la liaison augmente, c'est-à-dire suit l'ordre K, Na, Li, Mg, Sn. Cette remarque a récemment amené P.A. TARDELLA (59) à envisager de remplacer les métaux alcalins par d'autres métaux comme l'étain ou l'aluminium. Il propose une réaction d'échange du type :



Il obtient alors des résultats qui confirment les nôtres (tableau X, page 40).

TABLEAU IX

Dérivés énoxylés \ Produits d'alkylation						Réf
	23	46	24	4	3	56
	5	81	7	5		56
 	10	54	15	15	6	56
(a) $MgBr_2$ $(C_2H_5)_2O$ 	40	60				56
	17	50	15			15
	10	90	0	0	0	

(a) selon les auteurs le précipité de KBr empêcherait les polyalkylations par suite de l'hétérogénéité du milieu (56)

METHYLATION DE LA CYCLOHEXANONE PAR L'IODURE DE METHYLE

C- C-et O-alkylations

Nos expériences nous ont conduits à deux types de résultats :

- absence totale de O-alkylation dans la plupart des cas,
- O-alkylation par l'emploi de tosylate de méthyle (notamment en présence d'HMPT) ou d'agents alkylants très réactifs (chloroformiate d'éthyle, éther chlorométhylique).

Le caractère covalent marqué de la liaison Sn-O-C justifie le fait que la C-alkylation soit prédominante. De nombreux résultats de la littérature montrent en effet, que le rapport O/C alkylation décroit lorsque l'on passe du potassium au sodium, et au lithium (60, 61) , c'est-à-dire lorsque le caractère ionique de la liaison oxygène métal diminue. J. FAUVARQUE montre également que l'alkylation d'un énolate magnésien dans l'HMPT (15) ne donne pas de O-alkylation, ce qui l'amène à envisager que la liaison magnésium-oxygène garde un certain caractère covalent dans ce solvant.

Le fait que nous obtenions des produits O-alkylés est surprenant compte tenu du caractère covalent de la liaison étain-oxygène et pourrait être lié à sa polarisabilité. Il faut cependant noter que la O-alkylation n'intervient qu'avec quelques agents alkylants particulièrement réactifs qui ont tendance à attaquer l'oxygène, pôle de plus forte densité électronique (53). Le cas du tosylate de méthyle s'explique plus difficilement puisque sa réactivité vis-à-vis de l'énoxyétain semble faible, bien que cet agent alkylant donne, en général, préférentiellement la O-alkylation (52). Cependant, la proportion de produit O-alkylé devient importante lorsque l'on opère en présence d'un solvant basique comme l'HMPT. Ce dernier, en polarisant la liaison étain-carbone augmente la densité de charge sur l'oxygène et, par là même, la vitesse de O-alkylation Ceci est en accord avec les résultats de certains auteurs qui trouvent que le rapport O/C alkylation croit avec la basicité du solvant (63).

Il faut ajouter que certains auteurs relient le pourcentage de O-alkylation au caractère acide dur ou acide mou de l'agent alkylant (63). Le tosylate est un acide dur qui va réagir de préférence avec une base dure comme l'oxygène chargé négativement. Par contre, les iodures fortement polarisés, sont des acides mous qui réagissent de préférence sur une base molle et donnent la C-alkylation. De plus, un agent alkylant encombrant, comme un tosylate aura plutôt tendance à réagir sur l'oxygène plus dégagé (62, 64).

CHAPITRE II

ALKYLATION D'ALDEHYDES

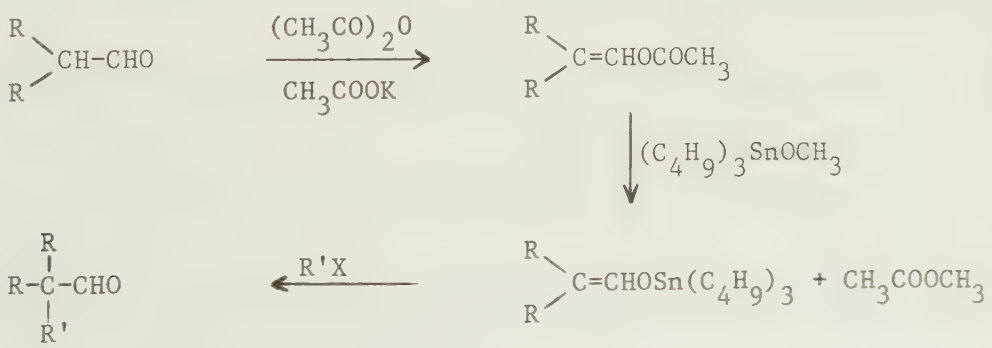
Les méthodes d'alkylation des aldéhydes sont peu nombreuses.

Il faut tout d'abord noter que l'emploi d'anions énolates comme intermédiaires est en général impossible car des réactions de condensation interviennent alors ; dans ce cas, l'énolate est suffisamment basique pour s'additionner sur le carbonyle aldéhydique. J. FAUVARQUE signale cependant l'alkylation des aldéhydes hydratropique et phénylacétique au moyen des énolates magnésiens correspondants (15).

Quelques résultats positifs ont été signalés avec la méthode de G. STORK ou les méthodes apparentées (4, 5, 7, 65, 66).

La méthode par voie organostannique que nous proposons présente l'avantage d'être relativement facile à mettre en oeuvre (67). Cependant, elle est limitée par l'obtention des esters d'énols d'aldéhydes ainsi que par certaines réactions secondaires que nous décrirons.

Le schéma général de cette méthode d'alkylation est le suivant :



Nous allons successivement envisager l'action d'halogénures d'alkyle et de dérivés halogénés fonctionnels sur ces énoxyétains.

I- ALKYLATION PAR DES HALOGENURES NON FONCTIONNELS

A- Résultats

Les réactifs sont mélangés, chauffés et ensuite directement distillés. Les rendements sont établis par CPV sur des fractions isolées.

TABLEAU XI

	Dérivés organostanniques	RX	Conditions	Produits alkylés	Rdt %
1	$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	CH_3I	90° 14h	$(CH_3)_3CCHO$	86
2	$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	C_2H_5I	120° 14h	$(C_2H_5)C(CH_3)_2CHO$	59
3	$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	$(CH_3)_3CBr$	120° 16h	-	0
4	$(C_2H_5)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	CH_3I	90° 14h	$(C_2H_5)_2C(CH_3)CHO$	82
5	$(C_2H_5)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	C_2H_5I	120° 15h	$(C_2H_5)_3CCHO$	32
6	$(CH_3)_2CHCH{=}CH{-}OSn(C_4H_9)$ (70) $CH_3CH_2C(CH_3){=}CHOSn(C_4H_9)$ (30)	CH_3I	90° 14h	$(CH_3)_2CHCH(CH_3)CHO$ (60) $CH_3CH_2C(CH_3)_2CHO$ (40)	74
7	$(CH_3)_2CHCH{=}CH{-}OSn(C_4H_9)$ (70) $CH_3CH_2C(CH_3){=}CHOSn(C_4H_9)$ (30)	C_2H_5I	120° 15h	$(CH_3)_2CHCH(C_2H_5)CHO$ (40) $CH_3CH_2C(C_2H_5)(CH_3)CHO$ (60)	27
8	$CH_3CH_2CH{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	CH_3I	90° 14h	$CH_3CH_2CH(CH_3)CHO$	47
9	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	CH_3I	90° 14h	$CH_3(CH_2)_4CH(CH_3)CHO$	36

ALKYLATION D'ALDEHYDES PAR DES HALOGENURES NON FONCTIONNELS

Le tableau XI attire un certain nombre de commentaires :

- les essais 6 et 7 ont été effectués sur des mélanges d'énoxyétains isomères dont la composition est signalée dans le tableau : l'aldéhyde de départ utilisé est en effet un mélange de méthyl-2 et méthyl-3

butanal. On obtient des aldéhydes α-alkylés isomères dans les proportions indiquées.

- les rendements obtenus lors des essais 2, 5, 7 s'expliquent par la faible réactivité de l'iodure d'éthyle comparée à celle de l'iodure de méthyle, malgré des conditions expérimentales très vigoureuses. En fin de réaction, on récupère les énoxyétains n'ayant pas réagi, à côté des produits alkylés, et de l'iodure de tributylétain ; l'échec de l'essai 3 semble devoir s'interpréter de façon analogue. Aucun dégagement d'isobutène n'intervient au cours de cette réaction.

- les très bons résultats des essais 1, 4, 6 contrastent avec les faibles taux de transformation des essais 8 et 9. Il faut noter également que les rendements calculés par rapport à l'iodure de tributylétain sont, en général, supérieurs à ceux trouvés par CPV sur les fractions légères. Ceci permet de penser qu'il doit se produire des réactions parasites que nous allons essayer d'expliciter.

B- Tentative d'interprétation des faibles rendements de certains essais

La remarque précédente, jointe au fait qu'au cours de la distillation nous notons la présence de fractions organostanniques très lourdes, laisse supposer qu'il se forme des produits d'addition des énoxyétains sur les carbonyles aldéhydiques.

Ce type de réaction entre les alcoxyétains et les aldéhydes a déjà été signalé (68):

$$RCHO + \Sigma_3Sn\text{-}OR' \rightleftharpoons RCH(OR')\text{-}OSn\Sigma_3$$

Pour notre part, nous avons effectué des essais entre des aldéhydes et divers énoxyétains :

1- Enoxyétains et aldéhyde encombré

$$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3 + (CH_3)_3CCHO \qquad \text{ou,}$$

$C_2H_5CH=CHOSn(C_4H_9)_3$ + $(CH_3)_3CCHO$

Dans ce cas, le mélange des réactifs (athermique) n'évolue pas (IR et RMN). Ceci confirme qu'il n'y a pas addition et illustre les exemples d'alkylation 1, 4, 6 où l'aldéhyde formé est particulièrement encombré (la fonction -CHO est portée par un carbone tertiaire). Dans ces conditions, les rendements en produits alkylés sont très satisfaisants et la réaction secondaire n'intervient pas, semble-t'il, pour des raisons stériques.

2- Enoxyétainset aldéhydes moins encombrés

Nous avons envisagé les cas suivants :

(1) $(CH_3)_2C=CHOSn(C_4H_9)_3$ + C_3H_7CHO

(2) $(CH_3)_2C=CHOSn(C_4H_9)_3$ + $(CH_3)_2CHCHO$

(3) $C_2H_5CH=CHOSn(C_4H_9)_3$ + C_3H_7CHO

(4) $C_2H_5CH=CHOSn(C_4H_9)_3$ + $(CH_3)_2CHCHO$

Dans tous ces exemples, le mélange des réactifs est exothermique. La réaction suivie par spectrographie infrarouge évolue rapidement, avec disparition de la double liaison et apparition d'une bande correspondant à un carbonyle. En RMN, par exemple en suivant l'évolution du mélange (1) ou (2) dans la région d'absorption des protons aldéhydiques, nous notons rapidement la disparition du triplet ($-CH_2\underline{C}HO$) ou du doublet ($-\underset{|}{C}H-\underline{C}HO$) et l'apparition d'un singulet ($-\underset{|}{C}-\underline{C}HO$). Ceci nous laisse supposer que les produits d'addition (I) ou (II) se forment dans un premier temps :

$C_3H_7\underset{|}{C}HOSn(C_4H_9)_3$
$(CH_3)_2\underset{|}{C}CHO$

(I)

$(CH_3)_2CH\underset{|}{C}HOSn(C_4H_9)_3$
$(CH_3)_2\underset{|}{C}CHO$

(II)

Ces dérivés proviennent, probablement, d'une réaction d'addition selon un mécanisme cyclique :

Cependant, les essais de caractérisation de ces composés, par échange avec le chlorure d'acétyle ou l'acide benzoïque, ne nous ont pas permis de mettre en évidence avec certitude les alcools ou esters correspondants. Quoiqu'il en soit, nous sommes dans le cas des réactions d'alkylation 8 et 9 où l'addition de l'énoxyétain sur le carbonyle aldéhydique est possible. Cette remarque peut expliquer les faibles rendements observés.

Il semble donc que l'importance des réactions parasites soit liée à des considérations d'ordre stérique. On doit, néanmoins, rapprocher ces additions des condensations des énolates sur les aldéhydes qui sont dues principalement à la basicité des composés énoxymétalliques. Cependant, les énoxyétains sont probablement assez peu basiques comme l'indiquent les faibles taux de polyalkylation.

Tous nos efforts pour essayer de réduire les réactions parasites et ainsi améliorer les rendements les plus faibles se sont montrés vains.

- c'est ainsi, que l'addition très lente de l'énoxyétain à l'agent alkylant à l'ébullition n'empêche pas les réactions de condensation.

- de même, des essais effectués avec le tosylate de méthyle sous dépression, afin d'extraire l'aldéhyde alkylé du milieu, dès sa formation, et ainsi éviter des additions possibles, n'ont donné aucun résultat . Il en est de même de manipulations faites avec le sulfate de méthyle sans solvant ou en présence d'un solvant peu volatil.

II- ALKYLATION PAR DES HALOGENURES FONCTIONNELS

Nous avons réalisé des alkylations à l'aide d'halogénures fonctionnels tels que l'éther chlorométhylique, le chloroformiate d'éthyle ainsi que des α-bromo esters. Nos résultats sont rassemblés dans le tableaux XII :

TABLEAU XII

Dérivés organostanniques	RX Conditions	Produits obtenus	Rdt %
$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	$BrCH_2COOC_2H_5$ 150° 14h	I : $C_2H_5OOCCH_2C(CH_3)_2CHO$ (20) ; II : $(CH_3)_2C(CH_2O)CO-CHOC_2H_5$ (71)	46
$(C_2H_5)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	$BrCH_2COOC_2H_5$ 150° 14h	III : $C_2H_5OOCCH_2C(C_2H_5)_2CHO$ (30) ; IV : $(C_2H_5)_2C(CH_2O)CO-CHOC_2H_5$ (70)	60
$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	$ClCOOC_2H_5$ 140° 14h	$(CH_3)_2C{=}CHOCOOC_2H_5$	80
$C_2H_5CH{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	$ClCOOC_2H_5$ 140° 14h	$C_2H_5CH{=}CHOCOOC_2H_5$	89
$(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)$	$ClCH_2OCH_3$ 100° 14h	$CH_3OCH_2C(CH_3)_2CHO$	80
$(C_2H_5)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$	$ClCH_2OCH_3$ 100° 14h	$(C_2H_5)_2C(CH_2OCH_3)CHO$ (40) ; $(C_2H_5)_2C{=}CHOCH_2OCH_3$ (60)	80

Les chiffres entre parenthèses indiquent les proportions relatives des deux composés dans le mélange

ALKYLATION D'ALDEHYDES PAR DES HALOGENURES FONCTIONNELS

Discussion : A- Cas des esters α-bromés

L'action de tels dérivés devrait conduire à un aldéhyde-ester selon une réaction du type :

Des essais effectués avec les énoxyétains dérivés du butyraldéhyde ou du n-valéraldéhyde et le bromoacétate d'éthyle ou le bromo-2 propionate d'éthyle n'ont donné aucun résultat. Les produits solides, observés après chauffage des réactifs et distillation de l'excès de bromoester employé, nous laissent supposer d'importantes réactions secondaires.

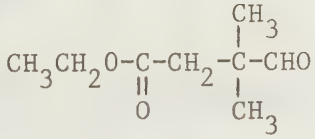
La réaction de l'énoxyétain dérivé de l'isobutyraldéhyde (ou de l'éthyl-2 butyraldéhyde) avec le bromoacétate d'éthyle fournit, par contre, deux produits principaux que nous avons isolés par CPV préparative et étudiés par spectrographie RMN et IR.

Le spectre RMN du composé (I) présente un singulet à 9,50 ppm (1H) caractéristique d'un proton aldéhydique, un quadruplet centré à 4,07 ppm (2H) et un triplet à 1,12 ppm (3H) en accord avec un enchaînement OCH_2CH_3.

Enfin, les deux singulets (respectivement 6H et 2H) à 1,11 ppm et 2,49 ppm correspondent à la présence de deux groupes méthyles non couplés et d'un CH_2 déblindé par un carbonyle.

Le spectre IR présente une bande intense et large à 1720 cm^{-1}, ainsi qu'une bande faible à 2700 cm^{-1} : ces absorptions sont celles d'un carbonyle d'ester ou d'aldéhyde et de la liaison CH d'un groupement CHO.

On a donc le composé (fig. 1)



La structure II a été plus difficile à établir. Le spectre IR présente notamment une bande intense à 1780 cm^{-1} et un large massif entre 1100 et 1200 cm^{-1}. Ces deux absorptions peuvent faire penser à la présence dans la molécule d'un carbonyle de lactone et d'un enchaînement C-O-C. La fréquence

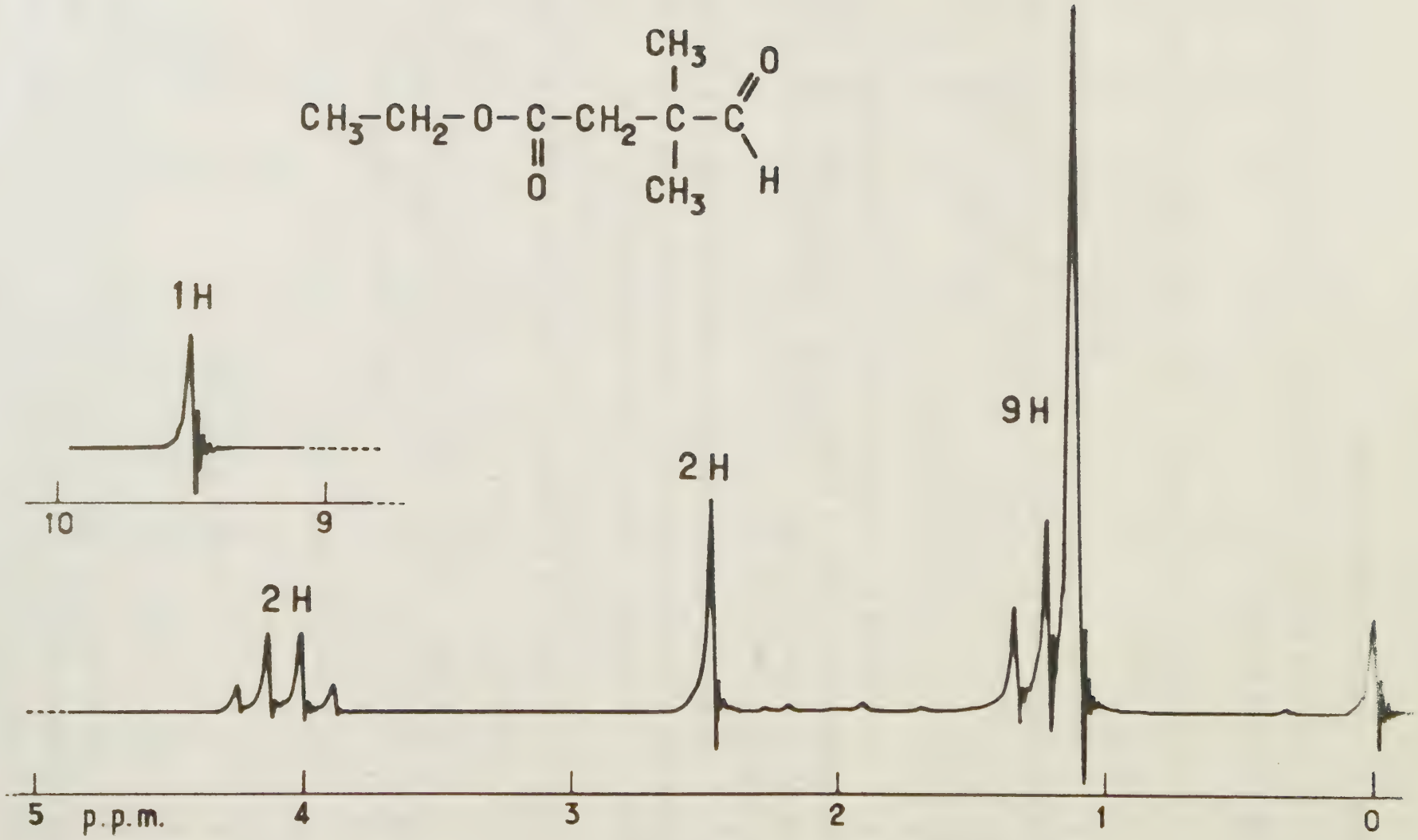


FIGURE 1

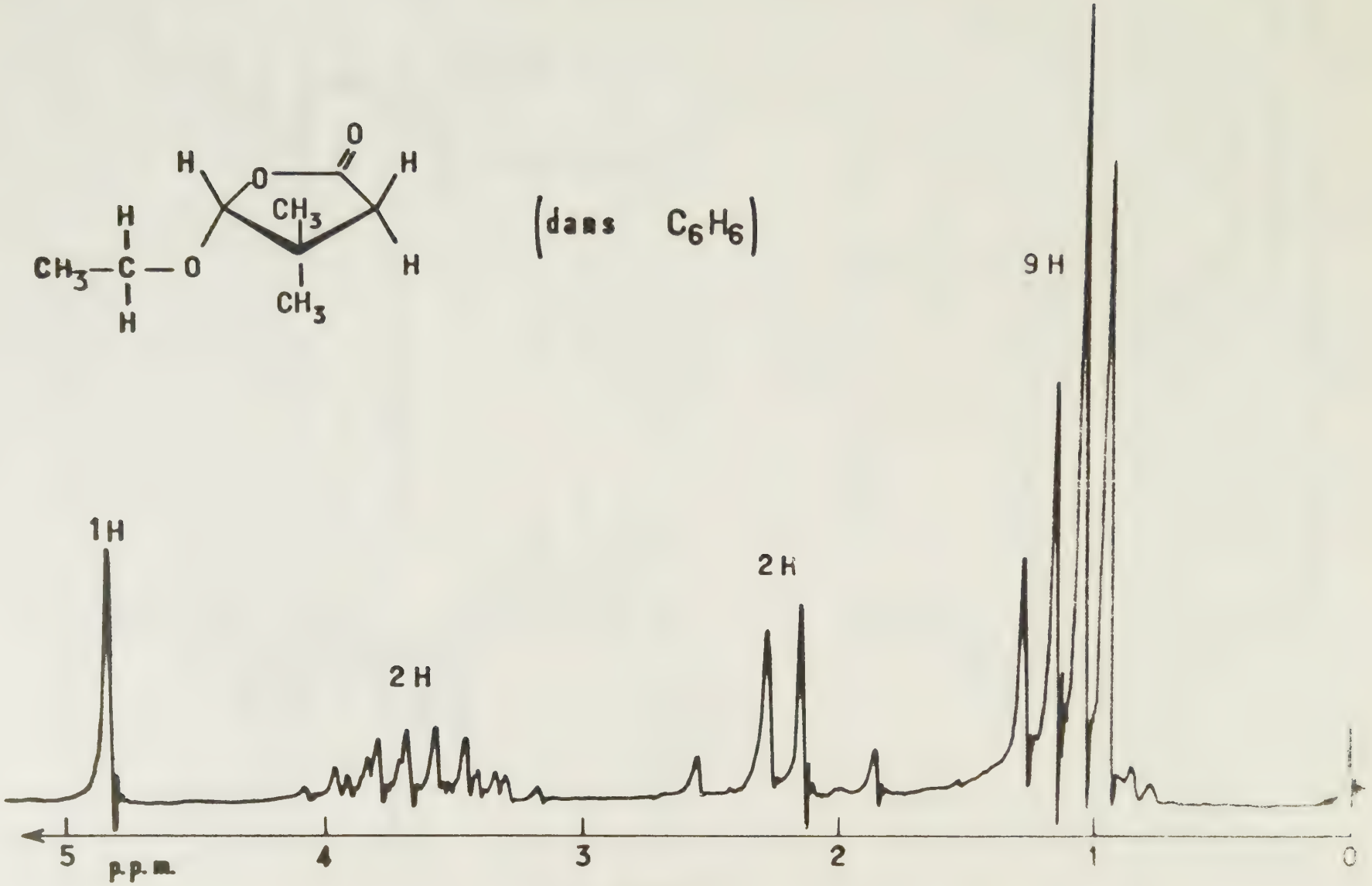
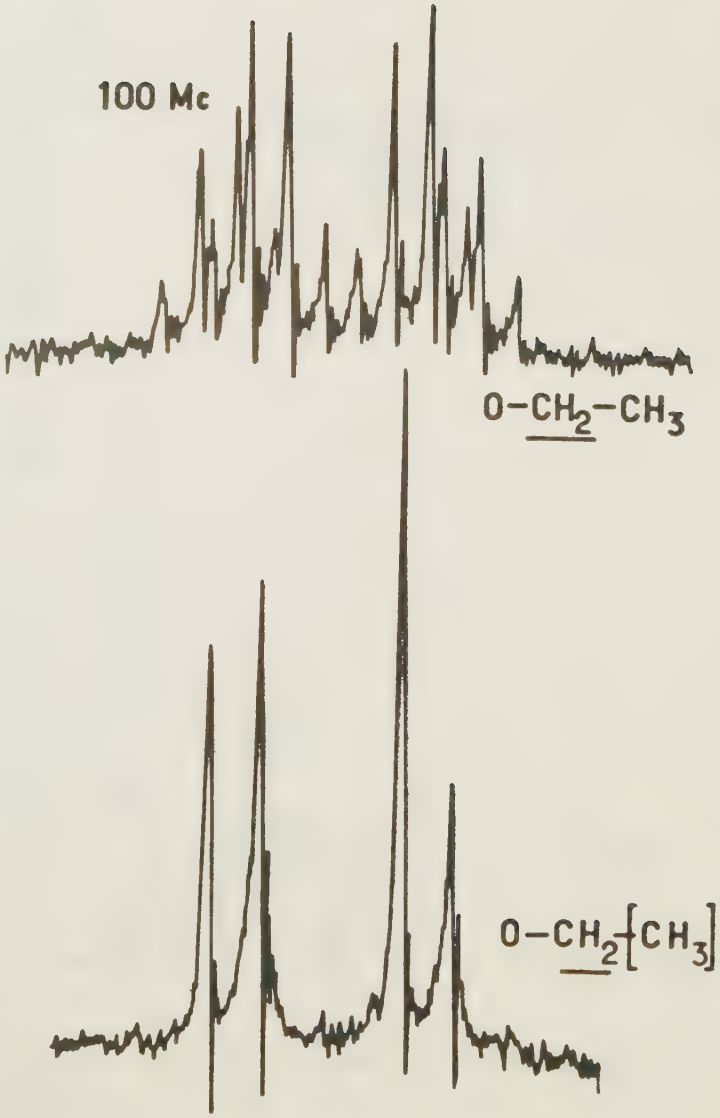
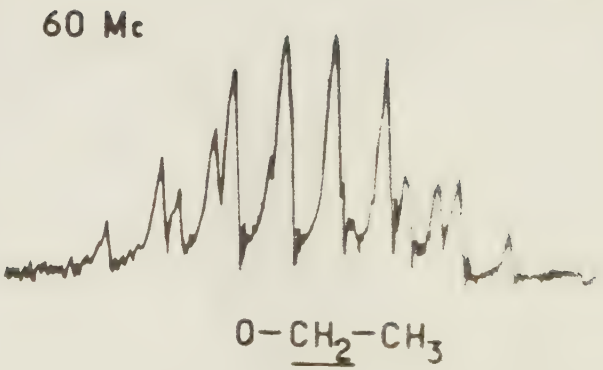


FIGURE 2





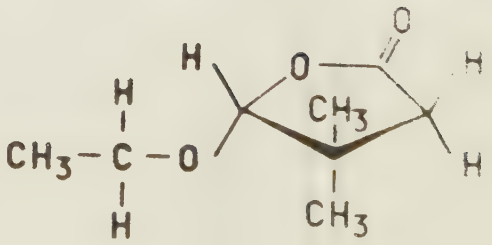
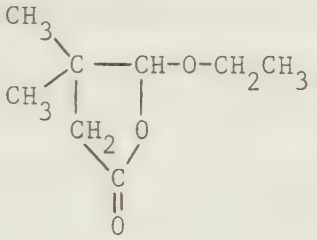


FIGURE 3

d'absorption à 1780 cm^{-1} est en effet trop élevée pour être celle du carbonyle d'un ester à chaine ouverte.

L'étude RMN nous a permis de confirmer cette hypothèse (fig. 2).

A 60 mégacycles, dans le tétrachlorure de carbone, on note un singulet à 1,11 ppm (6H) et un triplet centré à 1,22 ppm (3H). Ceci laisse supposer l'existence de groupes méthyles non couplés, et d'un méthyle triplé par un méthylène. Le spectre AB centré à 2,26 ppm (J_{AB}=17Hz), le massif complexe déblindé entre 3,40 et 4,02 ppm et le singulet à 4,49 ppm sont en accord avec une structure lactonique de type :



En effet, dans une telle molécule, les deux hydrogènes du CH_2 en α du carbonyle sont non équivalents, car ils "voient" deux faces différentes du cycle de la lactone. Ceci peut expliquer le spectre AB observé. Il doit en être de même pour les deux méthyles portés par le même carbone. Ceci est confirmé en effectuant un spectre dans le benzène : le singulet à 1,11 ppm se dédouble alors en deux singulets indiquant que les deux CH_3 ne sont pas équivalents. L'hydrogène porté par le carbone asymétrique placé entre les deux oxygènes donne un singulet très déblindé

L'existence même de ce carbone asymétrique explique la non-équivalence des deux hydrogènes du CH_2 du groupe OCH_2CH_3 et aussi le massif complexe qui doit alors être à l'origine d'un spectre ABX_3. Ceci a été confirmé en effectuant un spectre à 100 mégacycles (fig. 3). L'irradiation du groupe méthyle transforme le spectre ABX_3 du CH_2 en un spectre AB, comme le montre la figure ci-contre (on peut alors déterminer les constantes de couplage J_{AB} = 10 Hz ; $J_{BX} = J_{AX}$ = 7 Hz).

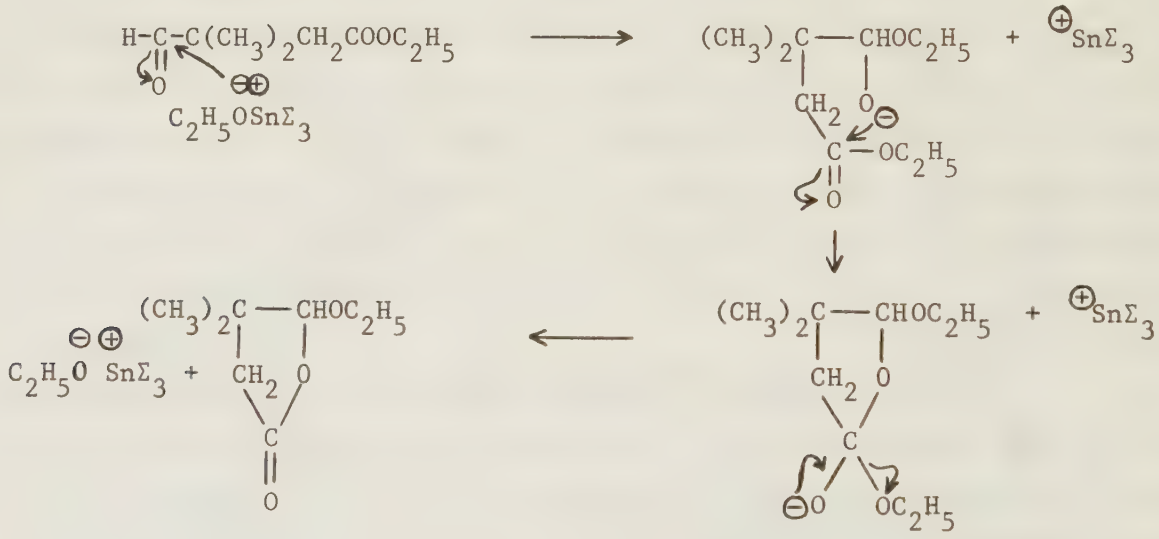
Les composés III et IV obtenus à partir de l'énoxyétain dérivé de l'éthyl-2 butyraldéhyde et du bromoacétate d'éthyle ont été étudiés d'une façon identique.

Quelques aldéhydes γ-esters ont déjà été décrits par d'autres auteurs (69) qui ont montré, notamment, qu'il n'y a pas équilibre rapide entre la forme lactonique et la forme aldéhyde-ester. En ce qui nous concerne le fait que la séparation des deux composés par CPV soit possible, va dans le sens de ce résultat. Cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence avec certitude le mécanisme de formation de la lactone.

Dans notre cas, l'aldéhyde-ester étant formé, on peut supposer qu'il se forme par transalcoxylation un peu d'alcoxytributylétain, suivant le schéma :

$$(CH_3)_2C{=}CHOSn\Sigma_3 + OHCC(CH_3)_2CH_2COOC_2H_5 \rightleftharpoons \Sigma_3SnOC_2H_5 + (CH_3)_2C{=}CHOOCCH_2C(CH_3)_2CHO$$

On peut alors admettre que l'alcoxyétain participe à la formation de la lactone, suivant le mécanisme ci-dessous :



Cependant, expérimentalement, l'addition de $(C_4H_9)_3SnOCH_2CH_3$ au mélange "aldéhyde-ester"-"lactone" ne permet pas de confirmer cette hypothèse. Il semble que des réactions plus complexes interviennent alors pour donner des produits de dégradation. On note, toutefois, une diminution de la proportion d'aldéhyde par rapport à la lactone.

B- Cas des autres halogénures

- Le chloroformiate d'éthyle conduit à des O-dérivés. Cela semble normal si l'on rapproche ce réactif des chlorures d'acides qui fournissent toujours une O-alkylation.

-L'éther chlorométhylique, comme dans le cas des cétones, donne des résultats inattendus. Le seul essai réellement sans ambiguité concerne l'isobutyraldéhyde. Plusieurs manipulations ont fourni les mêmes résultats et le produit a été isolé et caractérisé surement comme un dérivé C-alkylé. La réaction avec l'éthyl-2 butyraldéhyde n'a été effectué qu'une fois et les produits de réaction ont été analysés par RMN et IR ; la présence de quantités importantes de produits O-alkylés est surprenante.

Des essais répétés sur le butyraldéhyde, l'heptanal et le valéraldéhyde n'ont pas donné des résultats reproductibles. Dans les cas envisagés, des réactions de dégradation interviennent certainement. C'est ainsi que deux essais effectués sur l'éthyl-2 butyraldéhyde et le valéraldéhyde, dans les mêmes conditions, avec le même éther chloroforméthylique, conduisent en fin de réaction, à un milieu réactionnel limpide ou noir. Ceci ressemble tout à fait à ce que nous avons observé à propos des cétones. Nous ne pouvons en donner une explication logique.

CHAPITRE III

ALKYLATION DES NITRILES ET DES ESTERS

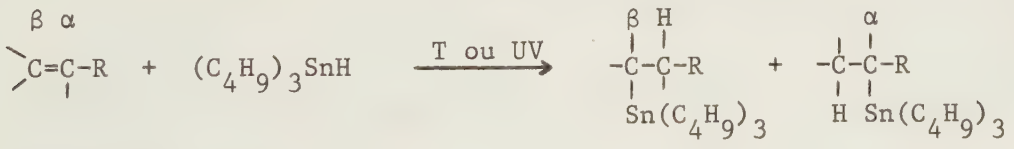
L'alkylation des nitriles et des esters a déjà fait l'objet de nombreuses études (70). La méthode suivie consiste, en général, à enlever un hydrogène mobile en α de la fonction, par une base forte, puis à alkyler l'anion formé.

J. FAUVARQUE de son côté, énolise des esters par un magnésien dissout dans le HMPT et alkyle ensuite l'énolate formé (15).

Nous avons, pour notre part, tenté de réaliser des alkylations par action des halogénures d'alkyle sur les nitriles ou esters α-stanniques.

Ces derniers sont préparés, comme nous l'avons déjà indiqué, par addition de l'hydrure de tributylétain, $(C_4H_9)_3SnH$, sur un nitrile ou ester α-éthylénique (33). Des réactions d'échange, utilisant la méthode générale d'obtention des énolates, ont également été mises en évidence au laboratoire (42).

Le schéma général de la réaction d'addition est le suivant :



R = COOR', CN

La présence éventuelle de composés β-stanniques, constitue une des principales limitations de la méthode d'alkylation des nitriles et esters Ils sont très peu réactifs et difficilement séparables des dérivés α-stanniques. Une méthode a cependant été mise au point au laboratoire pour effectuer de telles séparations (42). Pour notre part, nous nous limiterons à la description des réactions donnant des produits α-stanniques purs.

Quoiqu'il en soit, ces nitriles ou esters α-stanniques nnt une réactivité beaucoup moins grande que les énoxyétains ou composés α-stanniques dérivés d'aldéhydes ou de cétones.

Ces ainsi que l'action directe d'agents alkylants sur ces dérivés ne donne aucun résultat. Nous l'avons vérifié sur les exemples suivants :

$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)Sn(C_4H_9)_3 + CH_3I$

$(CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)Sn(C_4H_9)_3 + CH_3I$

$CH_3CH_2CH(CN)Sn(C_4H_9)_3 + CH_3I$

$(CH_3)_2CHCH(CN)Sn(C_4H_9)_3 + CH_3I$

1) chauffage
2) distillation 80° 14 h

→ Produits α-stanniques inchangés

L'emploi d'agents alkylants plus réactifs, en présence d'HMPT, a cependant permis à G. COLIN, au laboratoire, de réaliser un certain nombre d'alkylations résumées dans le tableau XIII (71).

TABLEAU XIII

Composés organostanniques	RX	Conditions	Produits alkylés	Rdt %
$(C_4H_9)_3SnCH_2CN$	$C_6H_5CH_2Br$	HMPT 120° 48 h	$C_6H_5CH_2CH_2CN$	41
$(CH_3)_2CH\underset{\displaystyle Sn(C_4H_9)_3}{\overset{}{C}}HCN$	$CH_2=CHCH_2Br$	HMPT 120° 48 h	$(CH_3)_2CH-\underset{\displaystyle CH_2CH=CH_2}{\overset{}{C}}H-CN$	57
$(C_4H_9)_3SnCH_2COOCH_3$	$C_6H_5CH_2Br$	HMPT 120° 48 h	$C_6H_5CH_2CH_2COOCH_3$	57
$(CH_3)_2CH\underset{\displaystyle Sn(C_4H_9)_3}{\overset{}{C}}HCOOC_2H_5$	$CH_2=CHCH_2Br$	HMPT 120° 48 h	$(CH_3)_2CH-\underset{\displaystyle CH_2-CH=CH_2}{\overset{}{C}}H-COOC_2H_5$	46

ALKYLATION DE NITRILES ET D'ESTERS α-STANNIQUES
PAR LES BROMURES D'ALLYLE ET DE BENZYLE

Afin d'essayer de réaliser des alkylations par d'autres dérivés halogénés, nous avons cherché à substituer à l'étain un autre métal conduisant à un nouvel organométallique plus réactif. Nous étudierons ce problème dans la deuxième partie de ce mémoire.

DEUXIEME PARTIE

ALKYLATION EN α DE GROUPES FONCTIONNELS A PARTIR DE DERIVES ORGANOSTANNIQUES PAR ECHANGE DE METAL OU ADDITION DE SELS

Dans cette deuxième partie, nous allons montrer qu'il est possible de réaliser des réactions de substitution d'un énoxyétain ou d'un composé α-stannique par un autre organométallique. Le nouvel intermédiaire peut alors réagir avec un dérivé halogéné pour donner des produits alkylés. Nous le montrerons dans le cas des cétones, nitriles ou esters (72).

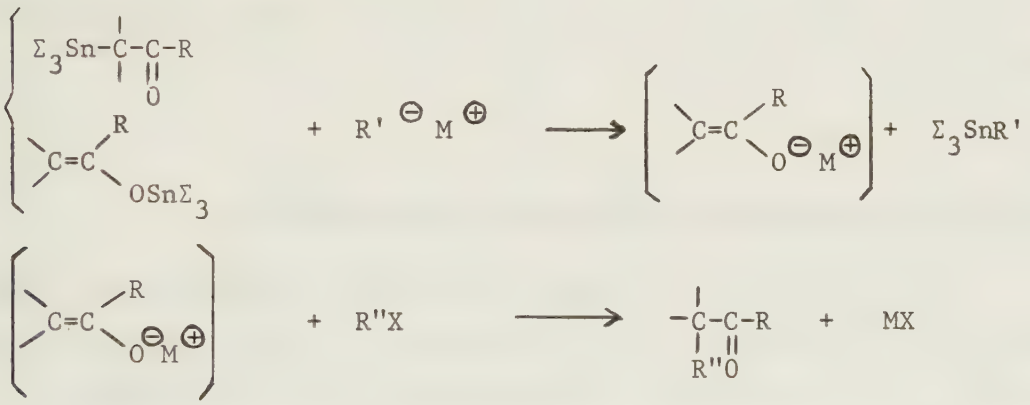
Dans le cas des nitriles et des esters, la présence d'un sel alcalin ou alcalino-terreux permet l'alkylation directe (51). Nous essaierons de justifier ce comportement.

CHAPITRE I

ALKYLATION DE CETONES

Nous avons observé que les énoxyétains ou les cétones α-stanniques réagissent avec un organolithien ou magnésien pour donner l'énolate correspondant et un alkytributylétain. L'énolate soumis à l'action d'un dérivé halogéné conduit au produit alkylé correspondant.

Les deux réactions mises en jeu sont les suivantes :



Il faut noter que l'écriture ci-dessus ne préjuge en rien de la position du métal dans l'intermédiaire (O- ou C- dérivé).

La présence des produits d'alkylation, et surtout de polyalkylation, constitue une des preuves de l'intervention d'un échange de métal.

Il faut rappeler, en effet, que l'alkylation d'énoxyétains ne fournit pratiquement jamais de dérivés polyalkylés, dans les conditions décrites précédemment.

D'autre part, l'addition d'un organolithien ou magnésien est toujours exothermique et on récupère quantitativement l'alkyltributylétain.

Il faut remarquer que ce mode d'obtention des énolates est intéressant, car le produit énoxylé intermédiaire est spécifique, c'est-à-dire qu'il possède une structure parfaitement définie comme l'énoxyétain initial.

D'autre part, l'alkyltributylétain obtenu est chimiquement inerte.

Ce résultat doit être rapproché des résultats de G. STORK (publié alors que notre travail, sur ce point particulier, était en cours) à propos de la coupure d'énoxysilanes par les organolithiens ou magnésiens avec formation de l'énolate spécifique correspondant et de tétraalkylsilane. Un des exemples qu'envisage cet auteur est le suivant (28) :

Bien que dans notre cas, l'alkylation directe de l'énoxyétain par un dérivé halogéné soit possible, nous développerons quelques applications de cette nouvelle méthode avec, comme principal objectif, de l'étendre aux agents alkylants qui ne donnent pas de résultats satisfaisants par voie directe.

I- ALKYLATION PAR ECHANGE AU MOYEN D'UN ORGANOLITHIEN

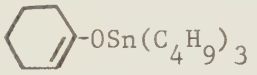
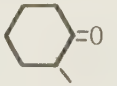
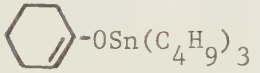
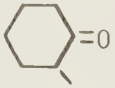
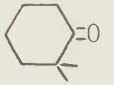
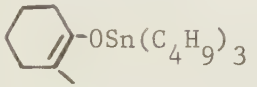
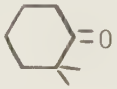
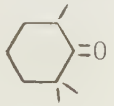
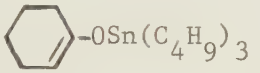
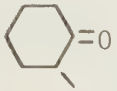
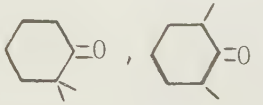
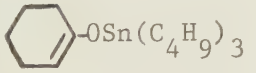
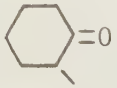
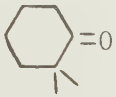
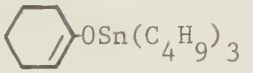
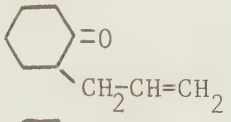
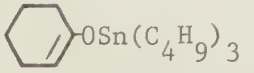
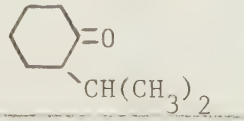
Les essais sont, en général, effectués en deux temps : échange de métal puis alkylation. Le DME a été employé : la réaction des énolates de lithien vis-à-vis des dérivés halogénés est très favorisée dans ce solvant (73).

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau XIV :

Ils entraînent les remarques suivantes :

1- Les rendements en produits alkylés sont relativement faibles par rapport à ceux que nous avons rapportés dans la première partie. Ceci peut provenir du mode opératoire ; en effet, les résultats de l'alkylation directe sont obtenus par mélange des réactifs, chauffage et distillation. Les pertes sont donc réduites au minimum. Dans les exemples ci-après, une hydrolyse est nécessaire en fin de réaction. La solubilité du diméthoxyéthane et des dérivés carbonylés dans l'eau peut expliquer ces rendements plus faibles. Il faut noter cependant que les proportions des produits alkylés (dans les fractions distillées) pour les essais 5, 6, 7 et 8 sont respectivement 80 %, 20 %, 95 % et 50 %.

TABLEAU XIV

	Dérivés organostanniques	RM	Solvant R'X	Produits alkylés (a)	Rdt %	Produits dialkylés (a) (b)	Rdt %
1	$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	CH_3Li	DME, CH_3I	CH_3COCH_3	4	$CH_3COCH(CH_3)_2$	10
2		CH_3Li	DME, CH_3I		50		
3		C_6H_5Li	DME, CH_3I		58		5
4		C_6H_5Li	DME, CH_3I		73		4
5		CH_3Li	DME, $SO_2(OCH_3)_2$		53		20
6		CH_3Li	DME, $TsOCH_3$		45		5
7		CH_3Li	DME, $CH_2=CH-CH_2Br$		80		
8		CH_3Li	DME, iC_3H_7I		20		

(a) les rendements rapportés sont établis par CPV sur des fractions distillées
(b) on note la présence de faibles quantités de dérivés de polyalkylation

ALKYLATIONS D'ENOLATES DE LITHIUM OBTENUS A PARTIR D'ENOXYETAINS OU DE CETONES α-STANNIQUES

2- Les manipulations 1 et 2 correspondent à l'addition de méthyllithium dans le mélange énoxyétain-DME-iodure de méthyle, ceci afin d'essayer de diminuer le taux de polyalkylation. On note alors l'addition de l'organolithien sur les dérivés carbonylés qui diminue fortement le rendement en cétones alkylées Les essais 3 à 8 sont effectués en deux temps, échange puis alkylation. Pour les manipulations 3 et 4, l'addition du dérivé halogéné à 0° a été suivie d'une hydrolyse immédiate. Par contre, pour les essais 5 et 6 l'addition a été réalisée à température ambiante, l'agitation maintenue une heure, et hydrolyse effectuée à pH voisin de 7. On ne note pas la présence de dérivés O-alkylés dans ce cas. Les essais 7 et 8 ont été effectués dans des conditions identiques, mais le mélange a été porté 12 heures au reflux du DME.

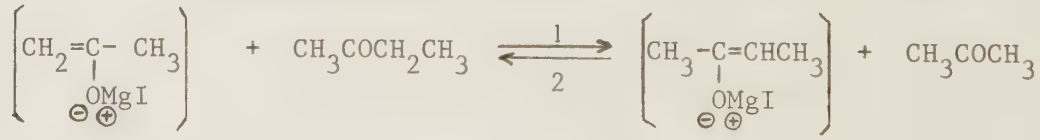
3- On note la présence de dérivés dialkylés. Ceci est tout à fait en accord avec les modes d'obtention précédemment décrits. Dans les exemples 7 et 8, la présence de dérivés de polyalkylation n'a pas été mise en évidence à cause de leurs températures d'ébullition élevées ; ces produits sont certainement mélangés au méthyltributylétain.

II- ALKYLATION PAR ECHANGE AU MOYEN D'UN ORGANOMAGNESIEN

Le tableau XV fournit quelques exemples :

Dans tous les cas, les manipulations sont réalisées en deux temps.

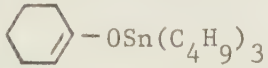
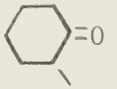
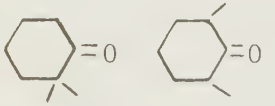
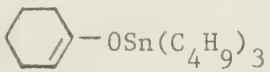
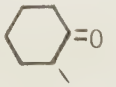
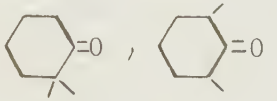
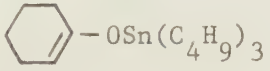
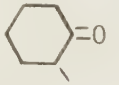
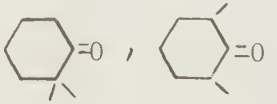
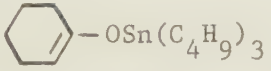
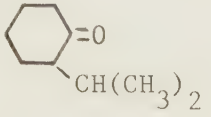
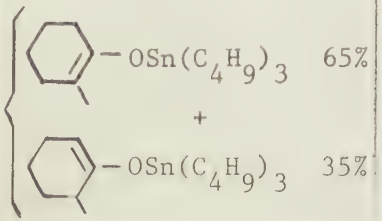
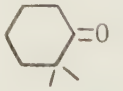
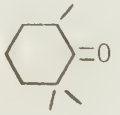
Les résultats de l'exemple 1 ont été obtenus en versant l'énolate dans un large excès d'acétone et d'iodure de méthyle, afin d'essayer de limiter au maximum la formation de produits polyalkylés. En effet, on peut craindre l'intervention d'équilibres du type :



et le nouvel énolate peut être alkylé à son tour.

L'emploi d'acétone comme solvant semble déplacer légèrement

TABLEAU XV

	Dérivés Organostanniques	R'M	RX - Solvant	Monoalkylation	Rdt	Dialkylation	Rdt
1	$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	CH_3MgI	CH_3I, HMPT	$CH_3COCH_2CH_3$	33		
2		CH_3MgI	CH_3I, HMPT		58		7
3		C_4H_9MgCl	$SO_2(OCH_3)_2$, HMPT		50		2,4
4		C_4H_9MgCl	$TsOCH_3$, HMPT		40		2,10
5		C_4H_9MgCl	iC_3H_7I, HMPT		25		
		C_4H_9MgCl	CH_3I, HMPT		60		5

ALKYLATIONS D'ENOLATES DE MAGNESIUM OBTENUS
A PARTIR D'ENOXYETAINS OU DE CETONES α-STANNIQUES

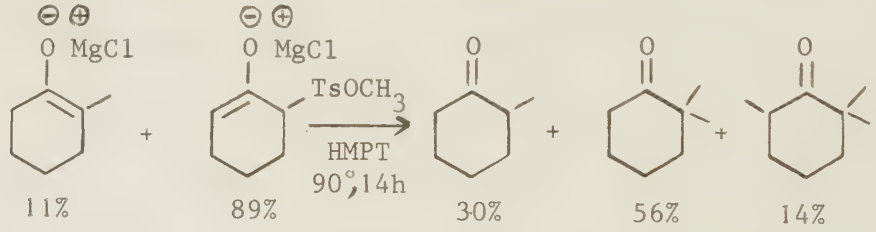
l'équilibre dans le sens 2 et ainsi éviter l'énolisation de la cétone alkylée formée. Nous notons alors la présence de produits lourds, provenant probablement de condensations ; nous n'avons pas cherché à les identifier.

Dans les autres essais, on note toujours des rendements relativement faibles. La raison est certainement la même que celle donnée dans le paragraphe précédent. Les proportions de cétones monoalkylées dans les fractions distillées des essais 2, 3, 4, 5 sont respectivement 72 %, 89 %, 55 % et 90 %.

L'exemple 5 mérite une attention particulière. Le mélange d'énoxyétains de départ correspondait à la proportion d'isomères citée, soit 65 % et 35 %. Nous avons effectué la coupure par l'organomagnésien puis nous avons ajouté l'iodure de méthyle et chauffé.

Le mélange distillé, analysé par CPV, montre l'absence presque totale de diméthyl-2,6 cyclohexanone.

Ces résultats sont en accord avec ceux de J. FAUVARQUE (15). Cet auteur considère, en effet, que l'isomérisation de l'énolate le moins substitué en plus substitué, est plus rapide que l'alkylation. L'exemple qu'il donne est le suivant :



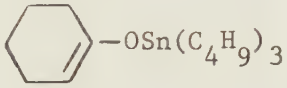
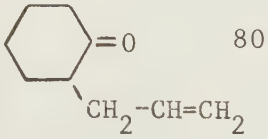
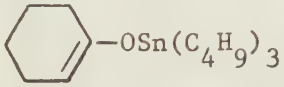
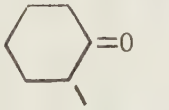
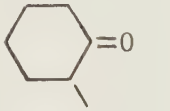
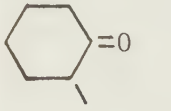
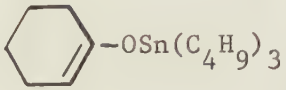
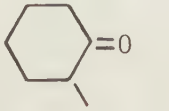
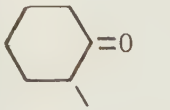
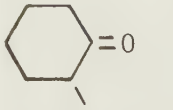
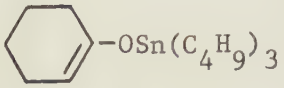
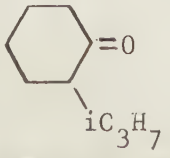
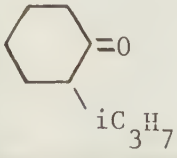
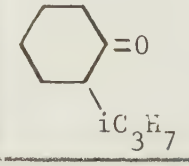
La diméthyl-2,6 cyclohexanone est absente du milieu.

Pour notre part, nous l'avons mise en évidence mais en de très faibles proportions.

III- COMPARAISON DE LA METHODE D'ALKYLATION DIRECTE ET DE LA METHODE D'ALKYLATION PAR ECHANGE DE METAL

Il est évident que lorsque l'énoxyétain peut réagir directement avec le dérivé halogéné, l'emploi de cette méthode s'impose : une étape de moins est nécessaire et l'absence totale de produits polyalkylés est très intéressante. Rappelons également que des alkylations d'aldéhydes sont alors possibles.

TABLEAU XVI

	Dérivés organostanniques	Agents alkylants	Produits obtenus					
			directement sans solvant	Rdt %	RMgX HMPT	Rdt %	RLi DME	Rdt %
1	$(C_4H_9)SnCH_2COCH_3$	CH_3I	$C_2H_5COCH_3$	60	$C_2H_5COCH_3$	33	$C_2H_5COCH_3$	4
2	$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	$CH_2=CH-CH_2Br$	$CH_3COCH_2CH_2CH=CH_2$	19				
3		$CH_2=CH-CH_2Br$				80		
4		$TsOCH_3$		29		40		45
5		$(CH_3O)_2SO_2$		16		50		53
6		iC_3H_7I		5		25		20

RESULTATS COMPARES DES DIFFERENTS MODES D'ALKYLATION PAR VOIE ORGANOSTANNIQUE

Il semble, par contre, que l'énolate alcalin ou alcalino-terreux formé soit plus réactif que l'énoxyétain initial. De ce fait, certains agents d'alkylation peuvent donner de meilleurs résultats par la deuxième méthode ainsi que le montre le tableau XVI.

Nous n'avons rapporté ici que les rendements en produits monoalkylés sur le carbone en α de la fonction carbonyle.

Le premier exemple montre très nettement l'avantage de la méthode directe pour réaliser l'alkylation particulièrement difficile de l'acétone.

Les exemples qui suivent indiquent, par contre, l'intérêt de l'échange de métal.

On notera en particulier que les rendements de réaction sont nettement améliorés pour des conditions opératoires moins vigoureuses. Il est, par exemple, nécessaire de chauffer l'énoxyétain et l'iodure d'isopropyle à 140° pendant 60 h, pour obtenir un rendement de 5 % en produit alkylé (proportion de 17 % dans la fraction distillée). Un chauffage à 140° pendant 14 h donne, par la deuxième voie, des rendements voisins de 25 % (proportion de l'ordre de 50 % dans la fraction isolée).

Ceci est encore plus net pour l'action du sulfate ou du tosylate de méthyle. Le rendement en méthyl-2 cyclohexanone, est voisin de 50 % pour une durée de réaction d'une heure environ dans le cas du sel magnésien et de quelques minutes pour le lithien dans le DME. Il en est de même pour les réactions effectuées avec l'iodure de méthyle.

Nous voyons donc que l'échange de métal favorise certaines réactions mais que, s'il n'est pas absolument nécessaire, la méthode directe est préférable.

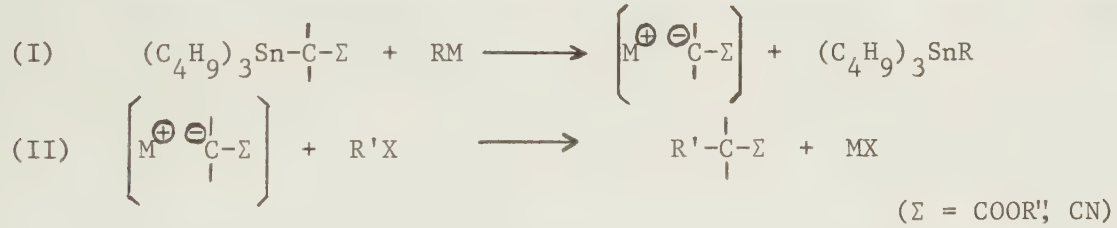
CHAPITRE II

ALKYLATION DES NITRILES ET DES ESTERS

Nous avons vu précédemment que l'alkylation directe des nitriles ou esters α-stanniques est impossible sans la présence d'un solvant basique comme l'HMPT.

Ce résultat est en relation avec la plus faible réactivité de la liaison étain-carbone en α d'une fonction nitrile ou ester par rapport à une fonction carbonyle. La tendance moindre à l'hydrolyse de ces composés organostanniques α-fonctionnels en témoigne.

En utilisant les résultats du chapitre précédent, il nous a paru intéressant d'effectuer un échange de métal pour tenter de réaliser des alkylations en α des fonctions nitriles ou esters, selon le schéma :



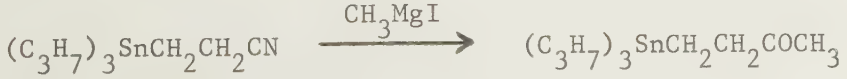
(I) $(C_4H_9)_3Sn-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\Sigma + RM \longrightarrow \left[M^{\oplus}\ {}^{\ominus}\underset{|}{\overset{|}{C}}-\Sigma\right] + (C_4H_9)_3SnR$

(II) $\left[M^{\oplus}\ {}^{\ominus}\underset{|}{\overset{|}{C}}-\Sigma\right] + R'X \longrightarrow R'-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\Sigma + MX$

(Σ = COOR', CN)

La réaction I avait déjà été signalée dès 1958, par J.G. NOLTES et G.J.M. VAN DER KERK, sans que ces auteurs en donnent une interprétation correcte (74). Ils étudiaient l'addition de l'hydrure de tripropylétain sur l'acrylonitrile.

D'après eux, le seul produit formé était le nitrile β-stannique. Afin d'obtenir la cétone correspondante, ces auteurs tentèrent l'addition d'iodure de méthylmagnésium sur la fonction nitrile, selon la réaction :



$(C_3H_7)_3SnCH_2CH_2CN \xrightarrow{CH_3MgI} (C_3H_7)_3SnCH_2CH_2COCH_3$

A côté d'une faible quantité de cétone β-stannique recueillie,

ils signalaient la présence du tripropylméthylétain provenant, d'après eux, de la réaction concurrente ci-dessous :

$$(C_3H_7)_3SnCH_2CH_2CN + CH_3MgI \longrightarrow (C_3H_7)_3SnCH_3 + IMgCH_2CH_2CN$$

On sait maintenant que la liaison étain-carbone des composés stanniques β-fonctionnels est inerte vis-à-vis des organomagnésiens. En réalité les auteurs disposaient, au départ, d'un mélange de composés α et β-stanniques, ainsi que cela a été montré depuis (71) et c'est de la coupure de la liaison étain-carbone en α du groupe nitrile que provient le tripropylméthylétain, selon :

$$(C_3H_7)_3SnCH(CN)CH_3 + CH_3MgI \longrightarrow (C_3H_7)_3SnCH_3 + CH_3CH(CN)MgI$$

Les seuls essais que nous ayons effectués ont consisté à méthyler un nitrile et un ester, après échange de métal par le méthyllithium. En effet, malgré le succès de ces deux tentatives, nous n'avons pas cherché à multiplier les exemples car nous nous sommes rendus compte rapidement que la présence d'un sel alcalin ou alcalino-terreux dans le milieu réactionnel conduisait à de bons résultats, sans nécessiter l'échange avec un organométallique. C'est essentiellement cette dernière réaction que nous nous sommes attachés par la suite à étudier.

I- METHYLATION DE NITRILES OU ESTERS

Nos résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau XVII :

- les essais 1 et 2 résultant de la réaction I précédente, ont été effectués en deux temps - addition de l'organolithien au composé α-stannique et méthylation. Ils ont conduit à des rendements satisfaisants en produits alkylés.

- pour les essais 3, 4, 5,6, les nitriles ou les esters α-stannique ne réagissent pas avec l'iodure de méthyle seul ou en présence de DME. Les organostanniques récupérés sont alors mis à réagir à nouveau avec les mêmes réactifs mais cette fois en présence d'un sel. On obtient ainsi des produits alkylés

TABLEAU XVII

	Dérivés organostanniques	Réactifs	Conditions	Produits alkylés	Rdt
1	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3Li,DME, CH_3I		$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)CH_3$	65
2	$CH_3CH_2CH(CN)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3Li,DME, CH_3I		$CH_3CH_2CH(CN)CH_3$	60
3	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)CH_3$	0
	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)CH_3$	0
	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME,LiBr	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(COOCH_3)CH_3$	66
4	$(CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)CH_3$	0
	$(CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME,LiBr	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)CH_3$	52
5	$CH_3CH_2CH(CN)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I	80° 16 h	$CH_3CH_2CH(CN)CH_3$	0
	$CH_3CH_2CH(CN)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME	80° 16 h	$CH_3CH_2CH(CN)CH_3$	0
	$CH_3CH_2CH(CN)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME,LiBr	80° 16 h	$CH_3CH_2CH(CN)CH_3$	50
	$CH_3CH_2CH(CN)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME,$MgBr_2$	80° 16 h	$CH_3CH_2CH(CN)CH_3$	72
6	$(CH_3)_2CHCH(CN)Sn(C_4H_9)_3$	CH_3I,DME	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(CN)CH_3$	0
		CH_3I,DME,LiBr	80° 16 h	$(CH_3)_2CHCH(CN)CH_3$	78

(a) On note dans les exemples 1 et 2 de faibles quantités de produits que nous n'avons pas cher chés à identifier et qui sont probablement des produits de polyalkylation (2 et 3 %).

(b) on récupère toujours, notamment dans le cas de l'action des sels, des quantités non négligeables de nitriles ou esters non alkylés provenant de l'hydrolyse du milieu à l'issue de la réaction.

qui sont isolés par CPV préparative et analysés par les méthodes physicochimiques classiques.

Il est à noter que des essais d'alkylation sur le nitrile αβ-diméthylcrotonique $(CH_3)_2C=C(CH_3)CN$ et sur le nitrile α-méthylcrotonique $CH_3CH=C(CH_3)CN$ ainsi que sur l'α-méthyl diméthylacrylate de méthyle $(CH_3)_2C=C(CH_3)COOCH_3$ n'ont pu être réalisés car l'hydrure de tributylétain ne s'additionne pas sur la double liaison en série β-méthyl crotonique (pour des raisons d'ordre stérique probablement) et conduit à un dérivé β-stannique pour le nitrile crotonique α-méthylé.

CHAPITRE III

DISCUSSION DU ROLE DES SELS

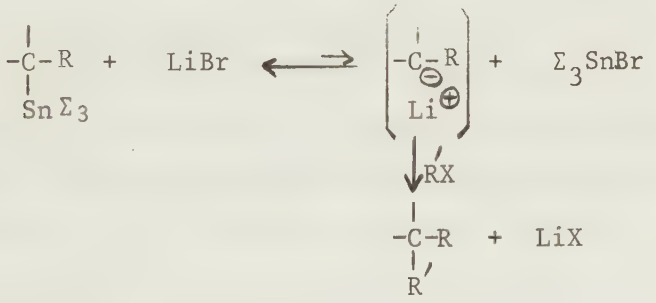
Deux interprétations semblent raisonnables à priori :

- le sel alcalin ou alcalino-terreux réagit sur la liaison étain-carbone. C'est alors un nouvel organométallique qui va être alkylé.

- la partie anionique du sel est responsable d'une assistance nucléophile sur l'étain qui facilite l'attaque électrophile de l'agent alkylant.

I- ECHANGE DE METAL

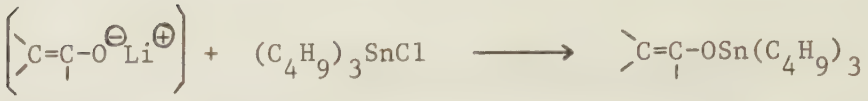
Le schéma de la réaction serait alors le suivant :



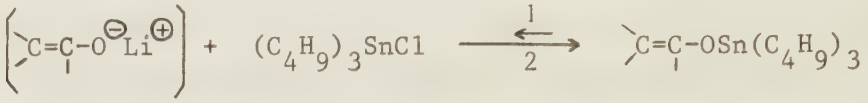
Le nouvel intermédiaire, plus réactif que le stannique de départ réagit avec l'agent alkylant et déplace l'équilibre dans le sens favorable à la réaction.

Dans le domaine de l'alkylation des cétones, un résultat assez surprenant, rapporté par P.A. TARDELLA (59) mérite d'être considéré ici. Cet auteur limite les polyalkylations au cours du traitement d'un énolate de lithium par un agent alkylant, en additionnant du chlorure de tributylétain.

Selon lui, une réaction d'échange interviendrait alors :



et l'alkylation aurait lieu au niveau de l'énoxyétain formé. Nous verrons plus loin qu'en fait, il s'agit vraisemblablement d'un équilibre :



très déplacé certainement dans le sens 2.

Il est probable que, dans ce cas, l'alkylation a lieu en réalité aussi bien à partir de l'énolate de lithium (responsable d'un certain taux de polyalkylation) que de l'énoxyétain, lui-même réactif , comme nous l'avons vu.

Dans le cas des nitriles et des esters α-stanniques, il semble que le nouvel organométallique soit le seul susceptible d'être alkylé dans l'hypothèse d'un échange de métal.

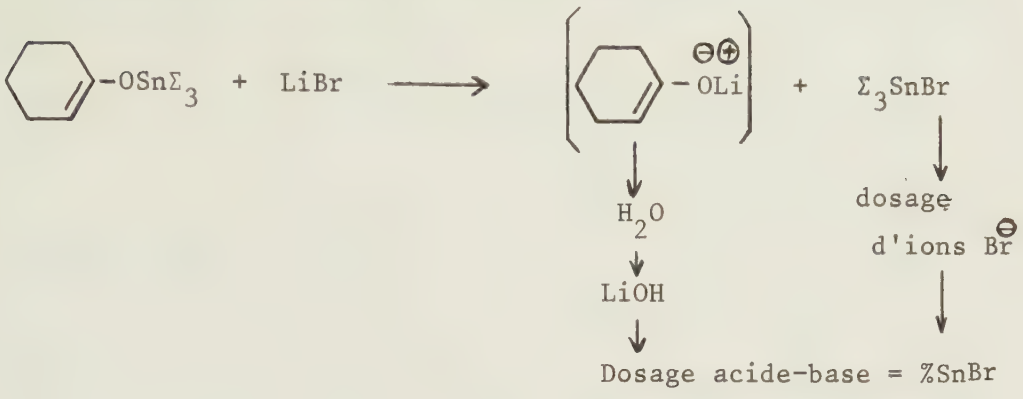
Nous avons cherché à démontrer les possibilités de cet échange en opérant de la façon suivante :

Un nitrile α-stannique est mis à réagir avec du bromure de lithium, dans le DME à 80° pendant 14 H. Après élimination du solvant, une fraction lourde est distillée. Un dosage d'halogène de cette dernière indique une proportion de 25 % de bromure de tributylétain formé, par rapport à la quantité théorique pour une réaction complète.

Cependant, l'addition d'iodure de méthyle, de DME, à la fraction non distillée n'a pas permis de mettre en évidence le nitrile alkylé attendu.

Une manipulation effectuée, d'une façon identique, avec l'énoxyétain de la cyclohexanone conduit également à la formation de bromure de tributylétain (50 % par rapport à une réaction totale). Cette fois, l'hydrolyse du résidu de distillation, après extraction de l'oxyde de tributylétain, révèle la présence d'une quantité de LiOH correspondant à l'halogénure organostannique distillé (dosage par acidimétrie).

Le schéma réactionnel est le suivant :

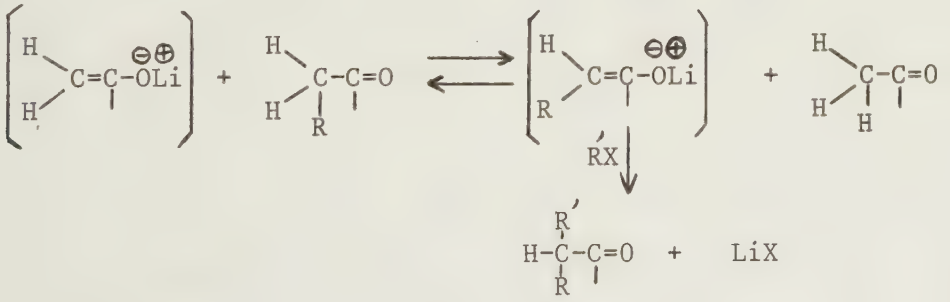


Cependant, si l'on ne distille pas, au préalable, la fraction lourde, l'hydrolyse du milieu et le dosage acide ne permet pas de mettre en évidence une quantité appréciable de base.

D'après ces résultats, il semble que la substitution de l'énoxyétain par le bromure de lithium est possible seulement dans des conditions très vigoureuses. La position de l'équilibre, dans des conditions normales, justifie les observations de P.A. TARDELLA (59).

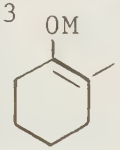
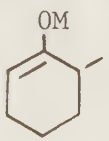
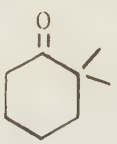
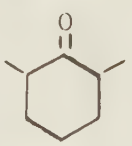
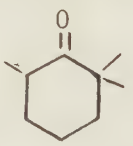
Afin de vérifier d'une autre manière l'éventualité d'un échange de métal, nous avons considéré les taux de polyalkylation intervenant lors des réactions d'alkylation d'énoxyétains en présence de sels.

En effet, dans tous les cas où l'on opère par échange de métal, on note la présence de produits polyalkylés qui résultent certainement d'équilibres du type suivant :



Rappelons que, dans les conditions normales, les énoxyétains n'entrainent pas l'apparition de tels équilibres. Aussi nous avons essayé de vérifier l'hypothèse, selon laquelle si l'on passe, en partie, par un intermédiaire énolate de lithium, les polyalkylations doivent intervenir.

TABLEAU XVIII

M=Sn(C_4H_9)$_3$ 		Conditions			
1	15	85	CH_3I 80° 16 h	17 (18)	79 (82)	0
2	15	85	CH_3I, DME, $MgBr_2$ 80° 16 h	16 (25)	47 (75)	20
3	55	45	CH_3I 80° 16 h	50 (53)	44 (47)	0
4	55	45	CH_3I, DME, $MgBr_2$ 80° 16 h	47 (62)	29 (38)	13
5	65	35	BuMgCl, HMPT CH_3I 80° 1 h30	60	(b)	5
M = MgCl						
6	11	89	$TsOCH_3$, HMPT 90° 1 h	59	0	11

J. FAUVARQUE (15)

(a) les chiffres entre parenthèses indiquent les pourcentages respectifs de 2,2 et 2,6 diméthyl cyclohexanones dans le mélange (2,2 + 2,6)

(b) on note seulement un épaulement correspondant au temps de rétention de la diméthyl-2,6 cyclohexanone

INFLUENCE DES SELS DANS L'ALKYLATION DE LA METHYL-2 CYCLOHEXANONE

Les résultats que nous avons obtenus sont rassemblés dans les tableaux XVIII et XIX :

TABLEAU XIX

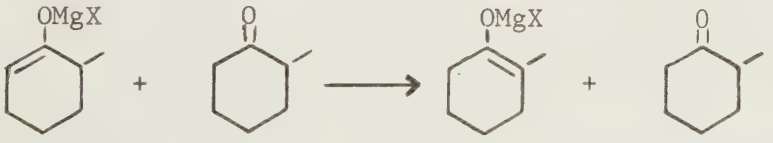
		monoalkylé Rdt	dialkylé Rdt
$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$	ICH_3	60	0
	ICH_3-DME	56	0
	ICH_3-DME-LiBr	35	10

INFLUENCE DE BROMURE DE LITHIUM DANS LA METHYLATION DE L'ACETONE

Les résultats du tableau XVIII en accord avec ceux du tableau XIX attirent les remarques suivantes :

- les essais 1, 2, 3, 4 montrent que l'introduction d'un sel de magnésium dans le milieu réactionnel favorise les polyalkylations.

- d'autre part, la comparaison des proportions des isomères de départ et des cétones monoalkylées distillées indiquent que le rendement en diméthyl-2,6 cyclohexanone est anormalement faible. Par contre, celui de la diméthyl-2,2 cyclohexanone est pratiquement quantitatif. Enfin, les proportions des diméthyl-2,2 et 2,6 cyclohexanones dans le mélange des deux cétones varient sensiblement. Ce résultat peut s'interpréter par une isomérisation de l'énolate le moins substitué en plus substitué ainsi que l'a suggéré J. FAUVARQUE (15) :



Le passage par un stade énolate de magnésium semble donc possible ; les résultats 5 et 6 vont dans le même sens.

Cependant, tout ceci n'exclut pas l'hypothèse d'un autre mécanisme qui, nous allons le voir, rendrait compte d'une façon plus générale de nos résultats notamment en ce qui concerne l'alkylation des nitriles et des esters.

II- CATALYSE NUCLEOPHILE

Ce mécanisme peut intervenir lorsqu'un atome métallique, par exemple l'étain ou le mercure, se trouve placé près d'un centre réactionnel. En effet, l'électropositivité de ces métaux et la présence d'orbitales vides, va rendre possible une attaque nucléophile, avec polarisation simultanée de la liaison carbone-métal. La charge négative qui se développe sur le carbone facilite alors une substitution électrophile.

On peut distinguer deux cas dans ce genre de mécanisme :

A- "Catalyse externe"

Un anion se complexe avec un dérivé organométallique pour donner un intermédiaire plus réactif que le produit initial.

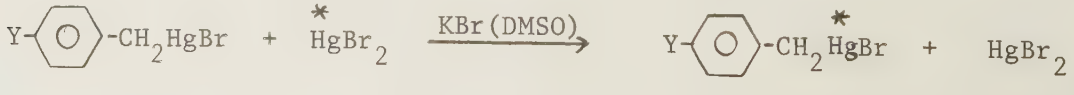
F. PAULIK (75) en donne un exemple lorsqu'il étudie la réaction d'acétolyse de l'hydrure de tributylétain :

$$(C_4H_9)_3SnH + CH_3COOH \xrightarrow{DMSO\text{-}DME} CH_3COOSn(C_4H_9)_3 + H_2$$

Il constate que la présence d'un sel, comme le chlorure ou le bromure de lithium, augmente considérablement la vitesse de cette réaction, et propose le mécanisme réactionnel suivant :

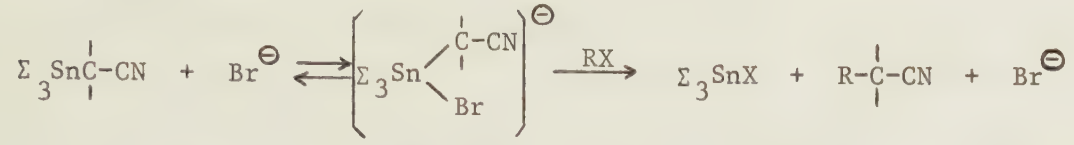
$$(C_4H_9)_3SnX + X^{\ominus} \xrightleftharpoons{rapide} \left[(C_4H_9)_3Sn\begin{matrix}H\\X\end{matrix}\right]^{\ominus} \xrightarrow[CH_3COOH]{lente} CH_3COOSn(C_4H_9)_3 + H_2 + X^{\ominus}$$

O.A. REUTOV (76), pour sa part, décrit un phénomène identique à propos d'un échange isotopique intervenant sur des organomercuriques :



et constate que l'introduction du bromure de potassium accroit la vitesse de réaction.

Cette hypothèse de mécanisme peut également s'appliquer dans notre domaine. Le schéma réactionnel de l'alkylation d'un nitrile α-stannique par exemple, pourrait être le suivant :



Dès lors, en présence d'un mauvais nucléophile, la réaction devrait être ralentie ou ne pas se produire.

C'est ce que nous avons vérifié en effectuant une manipulation en présence de perchlorate de lithium (l'anion ClO_4^- est considéré comme un nucléophile faible). Nous n'avons pas mis en évidence, dans ce cas, de nitrile α-méthylé.

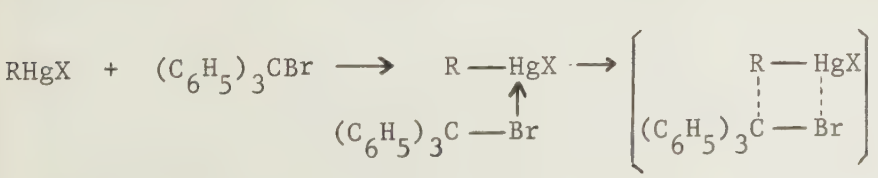
Le mécanisme ci-dessus présente également l'avantage de permettre l'interprétation du rôle d'un solvant comme l'HMPT dans l'alkylation de cétones par les sulfate ou tosylate de méthyle. L'HMPT peut jouer le rôle de "catalyseur" en se complexant sur l'étain et en polarisant la liaison carbone-métal. Cette hypothèse peut expliquer l'amélioration des rendements de réactions.

La faible réactivité des agents alkylants cités précédemment, lors qu'on opère sans solvant, peut s'interpréter par un autre mécanisme que nous allons envisager ci-dessous.

B- Assistance nucléophile ou "catalyse interne".

La partie nucléophile du réactif lui-même peut polariser la liaison carbone-métal. L'intermédiaire serait alors un complexe à quatre ou six centres.

O.A. REUTOV en donne un exemple à propos de l'alkylation d'organomercurique (76). Le schéma qu'il envisage est le suivant :



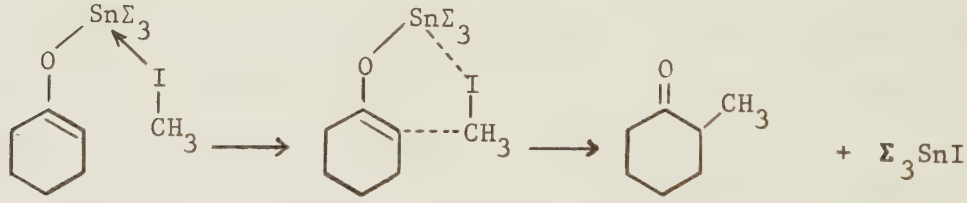
D'après cet auteur, l'attaque nucléophile intervient en premier lieu ; cette coordination va faciliter la substitution électrophile, non seulement en accroissant la nucléophilie du substrat, mais également en augmentant l'électrophilie du réactif.

Il constate que le perchlorate de triphénylméthane $(C_6H_5)_3CClO_4$ est sans effet sur une telle réaction ; ce réactif étant fortement ionisé, l'assistance nucléophile ne peut avoir lieu.

Elle n'intervient probablement pas non plus lors de l'alkylation de dérivés organostanniques par le sulfate ou le tosylate de méthyle. En effet, la partie anionique de ces réactifs est faiblement nucléophile.

Par contre, lors de l'alkylation du propylone-2 tributylétain ou du cyclohexenoxytributylétain par l'iodure de méthyle, les schémas réactionnels suivants, à 4 ou 6 centres, peuvent être envisagés :

$$\Sigma_3SnCH_2COCH_3 + CH_3I \longrightarrow \Sigma_3\overset{\overset{\uparrow}{I}CH_3}{Sn}CH_2COCH_3 \longrightarrow \left[\Sigma_3Sn\overset{\overset{\vdots}{I}\text{---}\overset{\vdots}{CH_3}}{\text{---}}CH_2COCH_3\right] \longrightarrow \Sigma_3SnI + CH_3CH_2COCH_3$$



Notons, cependant, que cette hypothèse ne permet pas de justifier la réactivité relativement faible des halogénures allyliques vis-à-vis des énoxy-étains. Nous ne pouvons en donner une interprétation satisfaisante, dans l'état actuel de nos connaissancessur ces mécanismes.

On peut toutefois conclure que l'effet favorable des sels peut trouver une explication dans la notion de catalyseur nucléophile des réactions électrophiles sans que puisse être exclus en totalité l'éventualité d'un échange de métal.

RESUME ET CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons tout d'abord rappelé les principales méthodes d'alkylation et précisé les modes de formation des énolates alcalins ou alcalino-terreux, des composés organiques de l'étain α fonctionnels (nitriles, esters, cétones) ou des énoxyétains dérivés d'aldéhydes ou de cétones

Nous avons ensuite réalisé des alkylations de cétones par réaction directe d'un agent alkylant avec un énoxyétain ou une cétone α-stannique. Cette méthode est très intéressante car elle conduit à des dérivés monoalkylés purs. Par contre, l'alkylation d'énolates alcalins ou alcalino-terreux entraine toujours la formation de produits de polyalkylation.

Des aldéhydes ont été alkylés suivant un processus identique. Cependant, malgré l'intérêt de ces résultats, la méthode est limitée par l'apparition de réactions secondaires.

Nous avons montré par contre, qu'il est impossible de réaliser des alkylations de nitriles ou esters dans les mêmes conditions. L'emploi d'un solvant est nécessaire.

Cette limitation nous a mené à envisager des réactions d'alkylation d'organostanniques après échange de métal au moyen d'un organomagnésien ou lithien.

C'est ainsi, notamment, que nous avons effectué des alkylations de cétones difficilement réalisables par la méthode directe. Nous avons pu, également, par cette voie, méthyler des nitriles ou des esters.

Dans ce dernier cas, la seule présence d'un sel alcalin ou alcalino-terreux conduit à des résultats satisfaisants. Ceci nous a amené à étudier le mécanisme de cette action et à conclure qu'il pourrait s'agir d'une catalyse nucléophile au cours d'une substitution électrophile.

PARTIE EXPERIMENTALE

Dans cette dernière partie, après avoir décrit les techniques nous ayant permis de réaliser ce travail, nous examinerons la synthèse des matières premières, puis préciserons les détails expérimentaux relatifs aux deux premières parties.

I - TECHNIQUES GENERALES

A - DOSAGE DES ELEMENTS

1 - Etain

Les méthodes de détermination quantitative de l'étain mettent en jeu la transformation de cet élément à l'état d'oxyde SnO_2 (77,78). Les différences essentielles apparaissent au niveau du mode d'attaque du composé organostannique et de la nature de l'oxydant (79,80).

Nous avons utilisé l'acide sulfurique concentré pur (80), selon le processus suivant :

Dans un creuset de quartz, on ajoute 1 à 2 cm^3 d'acide sulfurique concentré à une quantité connue de substance organostannique (de l'ordre de 0,2 à 0,3 g). Puis, après avoir laissé "digérer" pendant une heure on chauffe très progressivement au bain de sable. Le résidu est alors calciné à poids constant dans un four électrique.

2 - Halogènes

Les halogénotrialkylétains sont traités par une solution de soude N/2 ; après acidification par l'acide nitrique, la teneur en halogène est évaluée par la méthode de Volhard.

3 - Carbone et Hydrogène

Les déterminations ont été effectuées par le laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S.

B - CARACTERISATIONS PHYSICOCHIMIQUES

1 - Chromatographie en phase gaseuse (CPV)

Cette technique a été utilisée comme moyen d'identification par comparaison avec des produits connus, critère de pureté et méthode d'établissement des bilans réactionnels.

Nous avons eu recours à la chromatographie préparative en phase gazeuse pour des purifications délicates par voies classiques.

La nature des colonnes, le gaz vecteur, les conditions de pression et de température sont précisées dans l'exposé.

Les caractéristiques des appareils ainsi que celles des différentes colonnes utilisées sont présentées ci-contre :

2 - Résonance magnétique nucléaire

Nous avons utilisé un PERKIN-ELMER modèle R 12 fonctionnant à 60 Mégacycles. Les spectres ont été enregistrés en liquide pur ou en solution dans le tétrachlorure de carbone, avec pour référence interne, le tétraméthylsilane.

Nous utiliserons les abrévations suivantes pour la description des spectres : s (singulet), d(doublet), t(triplet), q(quadruplet) q_1(quintuplet), m(massif complexe).

VARIAN AEROGRAPH 1200 (VA 1200)		Analytique
gaz vecteur	:	Azote
détection	:	ionisation de flamme
colonnes utilisées	:	10 % Carbowax 20 M sur chromosorb W 80-100 (d = 0,25 cm, 1 = 3 m)
		Porapak Q 80-100 (d = 0,25 cm,1 = 3 m)
HEWLETT-PACKARD FM 5750 (HP)		Analytique
gaz vecteur	:	hélium
détection	:	catharomètre
colonnes utilisées	:	30 % Carbowax 20 M sur chromosorb W 60-80 (d = 0,8 cm, 1 = 1,5 m)
		20 % Apiezon sur chromosorb W 60-80 (d = 0,8 cm, 1 = 1,5 m)
AEROGRAPH-AUTOPREP A 700 (A 700)		Préparatif
gaz vecteur	:	hélium
détection	:	catharomètre
colonnes utilisées	:	30 % silicone SE 30 sur chromosorb W 45-60 (d = 1 cm, 1 = 3 m)
		30 % apiezon L sur chromosorb W 45-60 (d = 1 cm, 1 = 3 m)
BECKMAN GC 100 Mégachrom.		Préparatif
gaz vecteur	:	hélium
détection	:	catharomètre
colonnes	:	8 colonnes en parallèle
		25 % apiezon J sur chromosorb W 35-80 (d = 1,6 cm, 1 = 1,8 m)

CARACTERISTIQUES DES APPAREILS ET
DES COLONNES DE C.P.V. UTILISEES

3 - Spectrographie infrarouge

Les spectres de routine ont été enregistrés au moyen des spectrographes PERKIN-ELMER 457 ou BECKMAN IR 10.

Un spectrographe LEITZ nous a permis des études plus précises.

Les caractéristiques de ces appareils sont données ci-dessous :

Marque	Modèle	Prisme ou Réseau	Région spectrale
BECKMAN	IR 10	100t/mm	4 000 à 650 cm^{-1}
		40t/mm	650 à 300 cm^{-1}
PERKIN-ELMER	PE 457	100t/mm	4 000 à 600 cm^{-1}
		25t/mm	600 à 250 cm^{-1}
LEITZ		300t/mm	4 000 à 2 500 cm^{-1}
		150t/mm	2 500 à 1 750 cm^{-1}
		NaCl	1 700 à 750 cm^{-1}
		KBr	750 à 400 cm^{-1}

II - MATIERES PREMIERES

A - MATIERES PREMIERES ORGANOSTANNIQUES

L'oxyde de tributylétain, produit commercial (RHONE-POULENC), est la base de toutes les synthèses mises en jeu.

1 - Hydrure de tributylétain

Nous avons utilisé la méthode (38), faisant intervenir la réduction de l'oxyde de tributylétain par l'hydrure de lithium et d'aluminium :

$$4(C_4H_9)_6Sn_2O + 2LiAlH_4 \longrightarrow 8(C_4H_9)_3SnH + Li_2O + Al_2O_3$$

Dans un appareil sec, bien protégé de l'humidité, on place 200 g (0,335 mole) d'oxyde de tributylétain en présence de 200 ml d'éther anhydre. Après refroidissement à 0°C, on ajoute 25 g (0,658 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium.

Le mélange est alors agité 3 heures à température ambiante après quoi, on hydrolyse, extrait, sèche la phase éthérée. L'éther est éliminé, l'hydrure de tributylétain distillé.

On obtient 160 g de produit (Rdt : 80 %).

$E_{0,7}$ = 80-82°C $\qquad\qquad$ n_D^{20} = 1,4730

Remarque :

Nous avons abandonné depuis peu cette émthode de synthèse au profit d'un procédé faisant intervenir une réaction d'échange, entre l'oxyde de tributylétain et le tétraméthylcyclotétrasiloxane (39-41), basée sur le schéma général.

$$\Sigma'_3Si\text{-}H + \Sigma_3Sn\text{-}O\text{-} \longrightarrow \Sigma_3Sn\text{-}H + \Sigma'_3Si\text{-}O\text{-}$$

On ajoute goutte à goutte 298 g d'oxyde de tributylétain (0,5 mole) à 60 g de tétraméthylcyclotétrasiloxane (0,25 mole). L'excès du dérivé organostannique est nécessaire pour avoir un bon rendement de réaction Par simple distillation, on isole 128 g d'hydrure de tributylétain (Rdt : 88%).

2 - Méthoxytributylétain

Le chauffage direct du carbonate de méthyle et de l'oxyde de tributylétain permet d'obtenir le méthoxytributylétain (43).

$$(C_4H_9)_6Sn_2O + (CH_3)_2CO_3 \longrightarrow 2(C_4H_9)_3SnOCH_3 + CO_2$$

Par distillation on obtient 578 g de méthoxytributylétain (Rdt : 90 %).

$E_{0,4} = 105°$ $\qquad$ $n_D^{20} = 1,4738$

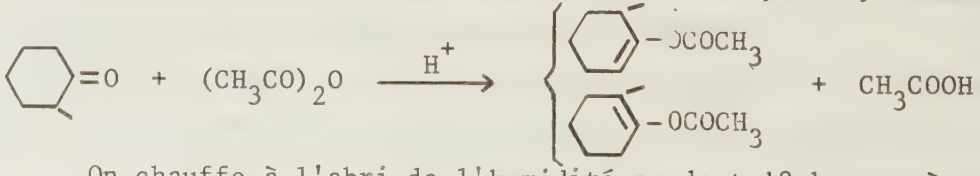
B - MATIERES PREMIERES ORGANIQUES

Nous avons été amenés à préparer des esters d'énols d'aldéhydes, de cétones ainsi que certains nitriles et esters α-éthyléniques. Nous ne décrirons ici que les modes d'obtention des esters d'énols, (les préparations des autres composés seront décrites au moment de leur emploi).

1 - Esters d'énols de cétones

a) Action de l'anhydride acétique sur une cétone (8)

On réalise la synthèse de l'ester d'énol par chauffage des réactifs en présence de catalyseurs acides. Nous avons utilisé cette méthode notamment pour la préparation de l'acétate d'énol de la méthyl-2 cyclohexanone.



On chauffe à l'abri de l'humidité pendant 18 heures à 160° un mélange de 112 g (1 mole) de méthyl-2 cyclohexanone et de 134 g (2 moles) d'anhydride acétique en présence de 2 g d'acide paratoluène sulfonique (APTS).

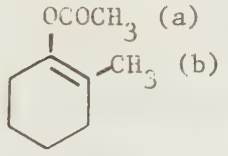
On lave à l'eau le mélange pour éliminer une grande partie d'acide acétique, et on verse ensuite lentement le mélange dans une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait, lave à l'eau jusqu'à neutralité et sèche.

Après élimination de l'éther, la distillation du mélange brut avec une colonne CADIOT (PROLABO), en ne prenant que la fraction E_{30}= 96-99°, donne 92 g d'acétate d'énol (Rdt : 60 %)

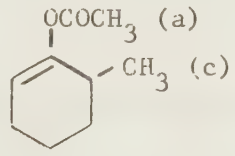
E_{30} = 96-99° $\qquad\qquad$ n_D^{20} = 1,4572

Remarque :

L'énolisation peut se faire de deux côtés du carbonyle si bien que l'on peut s'attendre à avoir les produits suivants :



I



II

La littérature (3) fournit les données suivantes :

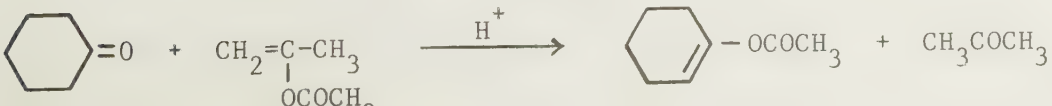
(a) s 2,03 ppm
(b) m 1,44 ppm
(c) d 0,95 ppm (J = 7 cps)

Le pourcentage des deux formes est déterminé par RMN par intégration du pic à 0,95 ppm (doublet) dans la forme (II). H.O. HOUSE donne ainsi 93 % de (I) et 7 % de (II) (8).

Pour notre part, nous avons noté l'absence presque totale du doublet à 0,95 ppm. Nous avons évalué les proportions respectives de 1 % et 99 % pour (II) et (I).

b) Action de l'acétate d'isopropényle sur une cétone (48)

La réaction de transestérification est la suivante :



Nous avons ainsi préparé les acétates d'énol de la cyclohexanone et de la méthyl-2 cyclohexanone. Nous décrirons par exemple le mode opératoire dans le premier cas.

On chauffe à l'abri de l'humidité 24,5 g (0,25 mole) de cyclohexanone et 50 g (0,50 mole) d'acétate d'isopropényle en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré à 80° pendant 21 h.

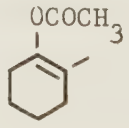
On élimine d'abord d'excès d'acétate d'isopropényle (E_{760}=100°) ainsi que l'acétone formée à pression atmosphérique.

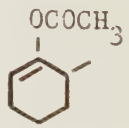
On distille ensuite l'acétate d'énol à la colonne CADIOT sous dépression de la trompe à eau. On obtient 26,6 g d'acétoxy-1 cyclohexane (Rdt : 75 %).

E_{37} = 90-91° $\quad n_D^{20}$ = 1,4578 $\quad$ IR $\nu_{c=o}$: 1751 cm^{-1} ; $\nu_{c=c}$: 1666 cm^{-1}

De la même façon, nous avons préparé l'acétate d'énol de la méthyl-2 cyclohexanone (E_{18} = 84°).

Dans ce cas, le doublet à 0,95 ppm devient plus important. Les résultats desdosages par RMN sont les suivants:





1er essai	55 %	45 %
2ème essai	65 %	35 %

Ces différences proviennent certainement du fait que la quantité d'acide ainsi que les temps de chauffage ne sont pas exactement les mêmes. H.O. HOUSE, pour sa part, (8) note des proportions de 64 % et 36 %. Les dosages se font soit par intégration du doublet à 0,95 ppm comme l'indique cet auteur, soit par intégration des pics dans la région de 2,05 ppm. En effet, avec une largeur de balayage de 50 Hz et en effectuant le spectre dans le benzène, les deux méthyles ($-CO-C\underline{H}_3$) sont distincts (1 Hz).

2 - Esters d'énols d'aldéhydes

La méthode de synthèse que nous avons utilisée fait intervenir la réaction d'un aldéhyde avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium (49, 50).

$$RCH_2CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{CH_3COOK} RCH{=}CHOCOCH_3 + CH_3COOH$$

aldéhyde (2 moles) — T = 130°-160°

anhydride acétique (3 moles)

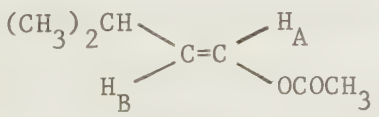
acétate de potassium (0,25 mole)

L'acétate d'énol est distillé après neutralisation du milieu et extraction à l'éther. Les rendements varient suivant la nature de l'aldéhyde. Nous avons ainsi préparé les acétates d'énols du butyraldéhyde, de l'isobutyraldéhyde et de l'heptanal. Ils ont déjà fait l'objet d'études au laboratoire (42)

Nous avons également utilisé les dérivés de l'éthyl-2 butyraldéhyde et de l'isovaléraldéhyde.

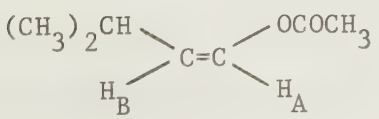
Ce dernier, produit commercial (FLUKA) est en fait accompagné de méthyl-2 butyraldéhyde. Le spectre RMN nous le confirme : il présente dans la région des protons aldéhydiques un doublet ($-CH(CH_3)\underline{CHO}$) et un triplet ($-CH_2-\underline{CHO}$) distincts.

L'intégration donne 30 % de méthyl-2 butanal dans le mélange. Les esters d'énols sont en même proportions après distillation. Le spectre RMN du mélange en solution dans CCl_4 fournit les données suivantes :



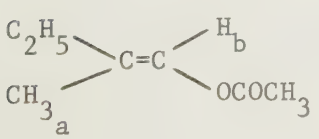
H_A 7,05 ppm

H_B 5,35 ppm



H_A 6,90 ppm

H_B 4,70 ppm



H_b 6,95 ppm

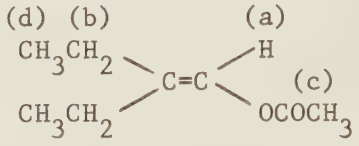
CH_{3_a} 1,65 ppm

L'intégration dans la région des protons éthyléniques donne 70 % d'acétoxy-1 méthyl-3 butène-1

IR $\nu_{c=o}$ 1775 cm^{-1}

$\nu_{c=c}$ 1670 cm^{-1}

De même les spectres IR et RMN de l'ester d'énol de l'éthyl-2 butyraldéhyde donnent les renseignements suivants :



RHM : (a) m 6,87 ppm (1H)

(b) m 1,80-2,38 ppm
(c) s 2,04 ppm } (7H)

(d) t 0,98 ppm (6H)

IR : $\nu_{c=o}$ 1750 cm^{-1}

$\nu_{c=c}$ 1680 cm^{-1}

$n_D^{20} = 1,4328$

C - REACTIFS ET SOLVANTS

Tous les dérivés halogénés utilisés sont distillés avant usage.

Les solvants sont également rectifiés juste avant l'emploi ;

- le DME est séché au reflux sur sodium et distillé à pression atmosphérique sur hydrure de lithium aluminium

- l'HMPT est distillé (pompe à huile) sur hydrure de calcium.

- l'éther conservé sur sodium est distillé sur $LiAlH_4$

- le tétrahydrofurane (THF) est séché au reflux sur potasse, puis sur sodium et enfin conservé sur sodium.

III - TRAVAIL EXPERIMENTAL RELATIF A LA PREMIERE PARTIE

ALKYLATION EN α DE GROUPES FONCTIONNELS PAR ACTION DIRECTE D'AGENTS ALKYLANTS SUR DES DERIVES ORGANOSTANNIQUES

Chapitre I : ALKYLATION DE CETONES

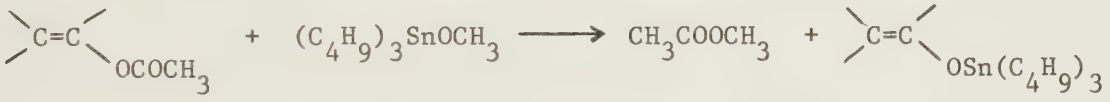
I - ALKYLATION PAR DES HALOGENURES SIMPLES

Avant de décrire nos manipulations proprement dites, nous devons donner le mode de formation des composés α-stanniques utilisés ou des énoxyétains isomères.

Obtention des organostanniques de départ

1) Réaction de transalcoxylation

Elle se fait entre l'ester d'énol et le méthoxytributylétain selon le schéma suivant :



Le mode opératoire que nous allons décrire est valable pour l'obtention d'énoxyétains dérivés d'aldéhydes ou de cétones.

On mélange, sous argon, le méthoxytributylétain et l'acétate d'énol dans un ballon sec (on opère toujours en léger excès d'ester d'énol afin que la disparition de l'alcoxyétain soit complète). L'équilibre est déplacé dans le sens favorable à la formation de l'énoxyétain par distillation lente de l'acétate de méthyle ($E_{760} = 57°$).

On élimine ensuite l'excès d'ester d'énol sous dépression de la trompe à eau.

On distille enfin l'énoxyétain à la pompe à huile. Comme la fraction du début de distillation est toujours souillée d'acétate de tributylétain, il est nécessaire d'opérer avec un système permettant de collecter

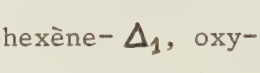
différentes fractions au cours d'une même distillation. Le coeur de la distillation est recueilli pour être mis à réagir.

Les énoxyétains étant des produits très hydrolysables, il est indispensable de protéger l'ensemble de distillation de l'humidité (colonne à $CaCl_2$, remise à pression normale sous argon sec).

Produits obtenus par cette voie

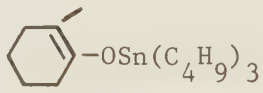
- le propylone-2 tributylétain $(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3$ s'obtient par transalcoxylation entre le méthoxytributylétain et l'acétate d'isopropényle $CH_2=C(OCOCH_3)CH_3$ commercial (FLUKA) rectifié avant usage.

L'organostannique obtenu présente une forme C-métallée pratiquement pure (54)

- le (cyclohexène-Δ_1, oxy-1) tributylétain  $-OSn(C_4H_9)_3$ a été étudié au laboratoire (42). Seul l'isomère O-stannique est présent.

- il en est de même pour le (méthyl-2 cyclohexène-Δ_1, oxy-1) tributylétain que nous avons préparé :

Ses caractéristiques sont les suivantes :

 $-OSn(C_4H_9)_3$

$E_{0,7}$ = 130-131°

IR : $\nu_{c=c}$ 1660 cm^{-1}. Cette bande disparait par hydrolyse

ν_{snoc} 1180 cm^{-1}

absence de $\nu_{c=o}$

Analyse pour $C_{19}H_{38}OSn$	C %	H %	Sn %
calculé	56,90	9,44	29,50
trouvé	57,00	9,51	29,62

2) Addition d'hydrure de tributylétain à une cétone α- éthylénique

Nous avons préparé ainsi en mélange l'énoxyétain et la cétone α-stannique dérivés de la méthylpropénylcétone selon une méthode mise au point au laboratoire (36).

$$(C_4H_9)_3SnH + CH_3CH=CHCOCH_3 \xrightarrow{UV} \underset{25\ \%}{(C_4H_9)_3SnCH(C_2H_5)COCH_3} + \underset{75\ \%}{C_2H_5CH=C(CH_3)OSn(C_4H_9)_3}$$

Les caractéristiques physicochimiques sont en accord avec la littérature (36)

A- HALOGENURES SATURES

Tous les essais ont été effectués de la même façon. L'analyse des mélanges a été réalisée par CPV et RMN.

On additionne au dérivé organostannique (20 à 100 mmoles) l'agent alkylant dans une proportion triple. Le mélange est ensuite porté au reflux du dérivé halogéné dans un appareillage protégé de l'humidité pendant 16 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est directement soumis à la distillation afin d'éviter toute hydrolyse.

Les cétones alkylées sont identifiées par CPV, par comparaison à des produits purs, dans des mélanges comprenant le dérivé halogéné en excès et un peu de cétone provenant de l'hydrolyse du stannique n'ayant pas réagi. Les dosages sont effectués sur des quantités connues de fraction contenant la cétone à doser auxquelles on ajoute un poids déterminé de cétone alkylée pure.

Lorsqu'on ne dispose pas de produit étalon, une analyse chromatographique et RMN permet de conclure sans ambiguité.

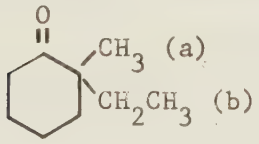
Résultats (Tableau I p. 26)

- la butanone-2, la pentanone-2, la méthyl-3 butanone-2 ont été identifiées et dosées, à l'aide de produits étalons, par CPV sur les colonnes suivantes (VA. 1200 Porapak 180° ; HP Carbowax 30 % 110° ; HP Apiezon 20 % 90°). Nous avons vérifié notamment dans le cas de la butanone-2 et la pentanone-2 que

l'emploi d'autres colonnes de chromatographie permettait d'identifier sans ambiguité ces cétones (VA 1200 Carbowax 10 %, 70°).

- la méthyl-2 cyclohexanone a été identifiée par rapport au produit commercial en CPV (HP Apiezon 20 % 130°). Le spectre RMN de la fraction isolée présente un doublet à 0,95 ppm. Ce déplacement chimique est identique à celui du méthyle de la méthyl-2 cyclohexanone pure.

- la méthyl-2 éthyl-2 cyclohexanone a été identifiée par ses spectres RMN et IR sur une fraction contenant un peu de méthyl-2 cyclohexanone (HP Apiezon 20 % 170°).

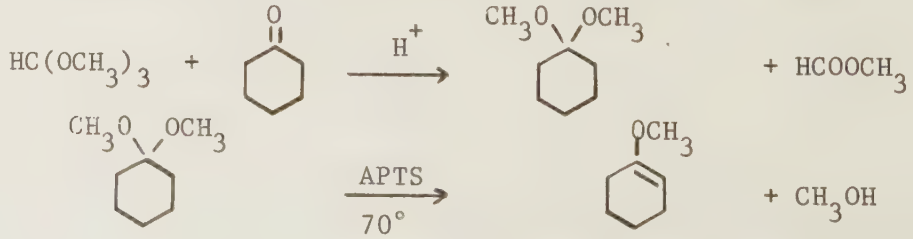


		Litt (81)
RMN		
$-\overset{\vert}{C}-CH_3$	s 0,97 ppm ;	$-\overset{\vert}{C}-CH_3$ s 1,02 ppm
$-CH_2\underline{CH_3}$	t 0,75 ppm ;	$-CH_2\underline{CH_3}$ t 0,79 ppm
IR		
$\nu_{c=o}$	1705 cm^{-1} ;	$\nu_{c=o}$ 1711 cm^{-1}

B - SULFATE ET TOSYLATE DE METHYLE

Les manipulations sont effectuées en présence d'un excès d'agents alkylants (3 fois plus que de dérivés organostanniques) (tableau II p. 27).

Cependant, dans le cas de manipulations réalisées en présence de solvant (tableau III p.28), l'énoxyétain et le tosylate de méthyle sont en proportions stoechiométriques. Les produits de réaction sont distillés directement sans hydrolyse préalable. Il se forme alors soit la méthyl-2 cyclohexanone soit le méthoxy-1 cyclohexène-Δ_1. Afin de suivre les résultats de ces manipulations par chromatographie (HP Apiezon 20 % 140°) nous avons du préparer ce dernier composé de la façon suivantes (82,83).

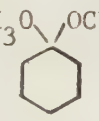


- Préparation du diméthylacétal de la cyclohexanone

On mélange dans un ballon 25 g (24mmoles) d'orthoformiate de méthyle et 20 g (20mmoles) de cyclohexanone et on ajoute 1 goutte d'H_2SO_4 RP. Le système est muni d'un refrigérant et protégé de l'humidité par une colonne à $CaCl_2$ La réaction est exothermique. On agite et laisse 4 heures le mélange chauffé par un bain d'eau tiède. La réaction terminée, on neutralise par C_2H_5ONa en vérifiant le pH jusqu'à obtention de la neutralité.

On élimine à froid le formiate de méthyle puis on recueille une fraction de 20 g (E_{25}=65-67°) ne contenant que l'acétal.

Ses caractéristiques sont les suivantes :



(b)

RMN (a) s 3,10 ppm (6H)

(b) m 1,27-1,74 ppm (10H)

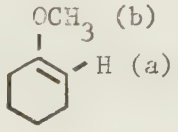
IR ν_{coc} 1050-1160 cm^{-1}

n_D^{20} = 1,4386 Litt (84) : n_D^{20} = 1,4386

- Préparation du méthoxy-1 cyclohexène-Δ_1

On traite 10 g (7 mmoles) du produit précédent par 0,04 g à 70° pendant quelques heures. On distille directement et on recueille une fraction (E_{25} = 52°) composée de méthoxy-1 cyclohexène-Δ_1 et d'acétal.

Les absorptions caractéristiques en RMN et IR pour l'éther d'énol sont les suivants :



RMN (a) t 4,52 ppm

(b) s 3,45 ppm

IR $\nu_{c=c}$ 1668 cm^{-1}

II - ALKYLATION PAR DES HALOGENURES FONCTIONNELS

A- ALKYLATION DE L'ACETONE PAR LE BROMOACETATE D'ETHYLE LE CHLOROFORMIATE D'ETHYLE OU L'ETHER CHLOROMETHYLIQUE (tableau V p. 30).

Les réactions sont toujours effectuées dans les mêmes conditions c'est-à-dire, chauffage des réactifs et distillation directe. Les agents alkylants ont été distillés avant usage et leur pureté a été vérifiée par RMN.

1) Bromoacétate d'éthyle

On mélange sous argon 7,6 g (22mmoles) de propylone-2 tributylétain et 7,3 g (44 mmoles) de bromoacétate d'éthyle. Les réactifs sont chauffés à 140° pendant 14 h.

$$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3 + BrCH_2COOC_2H_5 \longrightarrow CH_3COCH_2CH_2COOC_2H_5 + (C_4H_9)_3SnBr$$

La cétone ester a été isolée par distillation dans une fraction de 1,5 g ($E_{0,2}$ = 46°). Sa pureté a été vérifiée par CPV (HP Apiezon 20 % 160°). Ses caractéristiques sont les suivantes :

$$CH_3COCH_2CH_2COOCH_2CH_3$$
(b) (c) (d)(a)

RMN (a) t 1,23 ppm (3 H)
(b) s 2,12 ppm (3 H)
(c) m 8 raies 2,30-2,82 ppm (système AA' BB') (4 H)
(d) q 4,07 ppm (2 H)

IR $\nu_{c=o}$ bande large et intense (1650-1800 cm^{-1}) avec un maximum d'absorption à 1715 cm^{-1}

$n_D^{20} = 1,4213$

Analyse pour $C_7H_{12}O_3$	C %	H %	O %
calculé	58,33	8,33	33,33
trouvé	57,53	8,36	32,89

2) Chloroformiate d'éthyle

Les réactifs ont été mélangés en proportions stoechiométriques (50 mmoles) et chauffés à 140° pendant 14 H.

$$(C_4H_9)_3SnCH_2COCH_3 + ClCOOC_2H_5 \longrightarrow (C_2H_5)_2CO_3 + CH_2=C(OCOOC_2H_5)CH_3 + (C_4H_9)_3SnCl$$

On distille dans cette manipulation une fraction dont le point d'ébullition sous 120 mm de mercure varie entre 65 et 75° (correspond à $E_{760} \simeq 120°$)

Cette fraction ne contient plus de chloroformiate d'éthyle en CPV. Le pic principal a un temps de rétention identique à celui du carbonate de diéthyle (HP Apiezon 20 % 100°). On note également la présence d'un autre produit en faible quantité.

Le spectre RMN de cette fraction confirme qu'il s'agit probablement d'un mélange de carbonate de diéthyle, et d'un produit (1/10 du mélange environ) dont les absorptions RMN sont en accord avec la formule du carbonate mixte.

$$CO_3(CH_2CH_3)_2$$
(b) (a)

RMN (a) t 1,23 ppm (6H)
(b) q 4,10 ppm (4H)

$$CH_2=C(OCOOCH_2CH_3)CH_3$$
(d) (b)(a) (c)

RMN (a) t 1,24 ppm
(b) q 4,11 ppm
(c) s (mal résolu) 1,91 ppm
(d) 2s (mal résolus) 4,60 et 4,70 ppm

Le spectres IR du mélange présente une bande peu intense à 1670 cm^{-1}. La fraction isolée précédemment, après chauffage à 140° pendant 14 heures n'a pas évolué. Une deuxième manipulation réalisée dans les mêmes conditions a confirmé les premiers résultats.

3) Ether chlorométhylique

Le propylone-2 tributylétain et l'éther chlorométhylique sont mis à réagir à 100° pendant 14 h dans des proportions stoechiométriques (46mmoles)

$$(C_4H_9)_3SnCH_3COCH_3 + ClCH_2OCH_3 \longrightarrow CH_2=C(OCH_2OCH_3)CH_3 + (C_4H_9)_3SnCl$$

L'étude en chromatographie de la fraction légère distillée (E_{760} = 75°-80°) de 2,9 g montre qu'elle ne contient plus d'éther chlorométhylique mais un peu d'acétone.

L'étude IR et RMN montre qu'il s'agit du dérivé O-alkylé uniquement.

$$\underset{(c)\quad(d)\ (b)\quad(a)}{H_2C=C(OCH_2OCH_3)CH_3}$$

RMN (a) s 1,80 ppm (3H)
(b) s 3,34 ppm (3H)
(c) 2s larges 3,90 et 4,04 ppm (2H)
(d) s 4,85 ppm (2H)

IR $\nu_{c=c}$ 1660 cm^{-1}

Plusieurs essais ont également été tentés avec l'énoxyétain de la cyclohexanone. Nous n'avons pas pu isoler des produits par distillation. Le milieu réactionnel semble se décomposer sous l'action de la chaleur.

Des manipulations identiques à partir de la méthyl-2 cyclohexanone ont permis d'isoler sous dépression de la trompe à eau dans chaque cas des fractions qui ont présenté des spectres RMN tout à fait différents.

Afin de nous assurer que ces résultats contradictoires ne pouvaient provenir d'un éther chlorométhylique de mauvaise qualité nous avons utilisé un réactif de provenance variée (FLUKA ou produit préparé au laboratoire)

- Préparation de l'éther chlorométhylique (85).

La réaction mise en jeu est la suivante :

$$(CH_2O)_3 + 3CH_3OH + 3HCl \longrightarrow 3ClCH_2OCH_3 + 3H_2O$$

On place dans un grignard 180 g (2 moles) de trioxyméthylène et 182 g (5,7 moles) de méthanol. On fait barbotter dans le mélange, maintenu sous agitation et refroidi par de la glace, de l'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à apparition de deux phases. On vérifie en même temps, par un compte bulle que le gaz chlorhydrique n'est plus absorbé. On décante alors la phase organique et on la sèche sur $CaCl_2$. Une distillation lente permet d'isoler l'éther chlorométhylique pur (E_{760} = 59,5°).

$$\underset{\text{(b) (a)}}{ClCH_2OCH_3}$$

RMN (a) s 3,47 ppm (3H)
(b) s 5,45 ppm (2H)

B - ALKYLATION PAR LE BROMURE D'ALLYLE OU DE CROTYLE (Tableau VI p.31)

1) Bromure d'allyle

- Préparation de l'allylacétone

On chauffe à 120° pendant 48 heures un mélange de 9,4 g (27 mmoles) de propylone-2 tributylétain et de 3,3 g (27 mmoles) de bromure d'allyle.

On isole par distillation unefraction de 1,5 g (E_{200} = 35-85°) L'étude parCPV (HP Apiezon 20 % 120°) montre qu'elle comprend de l'acétone, du bromure d'allyle et de l'allylacétone. (comparaison avec le produit pur (36)).

Le spectre RMN du mélange présente notamment un triplet mal défini à 2,40 ppm caractéristique des protons du CH_2 en α du carbonyle $CH_2{=}CHCH_2\underline{CH_2}COCH_3$.

Le spectre IR montre l'existence de deux absorptions $\nu_{c=o}$ à 1714 cm^{-1} et $\nu_{c=c}$ à 1640 cm^{-1}.

Ces absorptions sont celles des vibrations correspondantes dans l'allylacétone pure.

2) Bromure de crotyle

- Préparation de la crotylacétone

On mélange 16 g (46 mmoles) de propylone-2 tributylétain et de 6,2 g (46 mmoles) de bromure de crotyle (chauffage 100° 14 h).

La distillation fournit une fraction de 2,1 g (E_{25} = 50-60°) La crotylacétone est identifiée par rapport au produit pur par CPV (HP Apiezon 20 % 140°) (36).

D'autre part, la fraction précédente redistillée fournit un produit (E_{25} = 60°) dont les caractéristiques sont les suivantes :

$$\underset{(c)}{CH_3}-\underset{(a)}{CH}=\underset{(a)}{CH}-\underset{(d)}{CH_2}-\underset{(d)}{CH_2}-\underset{(b)}{COCH_3}$$

RMN (a) m 5,24-5,51 ppm (2 H)
(b) s 2,03 ppm (3H)
(c) m 1,50-1,76 ppm (3H)
(d) m 2,00-2,60 ppm (4H)

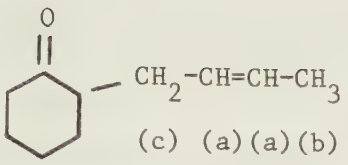
IR $\nu_{c=o}$ bande large (1600-1780 cm^{-1}) avec un maximum intense à 1715 cm^{-1}.

Cette fraction contient toujours un peu de bromure de crotyle.

- Préparation de la crotyl-2 cyclohexanone

37,5 g (97 mmoles) de (cyclohexène Δ_1-oxy-1) tributylétain sont portés à 100° pendant 14 h avec 13,1 g (97 mmoles) de bromure de crotyle.

La fraction de 9,6 g ($E_{0,2}$ = 50-57°) est redistillées pour donner donner un produit ($E_{0,2}$ = 56-57°) dont les caractéristiques sont les suivantes :



RMN (a) m 5,24-5,51 ppm (2H)
(b),(c) m 1,40-2,76 ppm (14H)

IR $\nu_{c=o}$ 1710 cm^{-1}

$n_D^{20} = 1,4712$

Analyse pour $C_{10}H_{16}O$	C %	H %	O %
calculé	78,26	11,59	10,14
trouvé	78,66	10,77	10,33

Il faut noter que dans les dérivés crotyliques la $\nu_{c=c}$ est en général très faible. Ici, elle n'est pas observée.

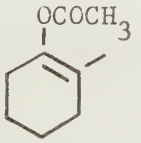
III - REACTIVITE COMPAREE DES ENOXYETAINS ET DES AUTRES ENOLATES

A - REACTIVITE DES DERIVES ENOXYLES ISOMERES

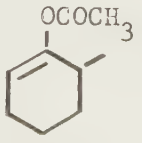
1) Enolisation (Tableau VII p.33)

Les méthodes d'obtention des acétates d'énols par les méthodes à l'anhydride acétique ou à l'acétate d'isopropényle ont déjà été décrites.

Nous avons également préparé le mélange d'acétate ci-dessous :



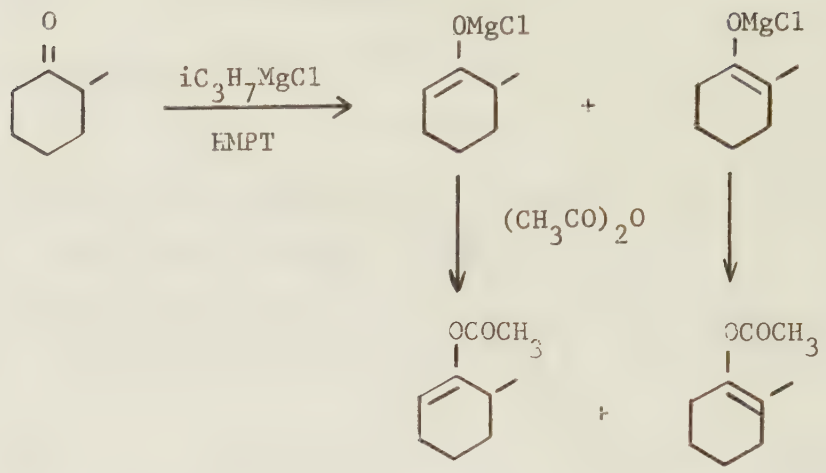
15 %



85 %

selon la méthode décrite par J. FAUVARQUE (15).

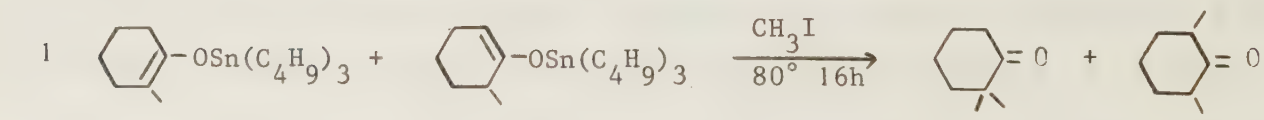
Le schéma réactionnel est le suivant :



On prépare le chlorure d'isopropyle magnésium dans l'éther. On ajoute l'HMPT puis évapore l'éther. La solution obtenue est parfaitement limpide. 0,1 mole de cétone est versée dans 0,15 mole de magnésien en 1h à température ordinaire. L'agitation est poursuivie deux heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est refroidi par un bain de glace avant l'addition d'un excès d'anhydride acétique (0,2 mole). Au bout d'une heure, le mélange est versé dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 0°, puis extrait, séché et distillé. Les proportions des deux isomères dans le mélange sont déterminées par RMN (solvant C_6H_6) suivant la technique décrite précédemment.

2) Alkylation (Tableau VIII p. 25)

Nous avons effectué deux essais toujours suivant la même technique :



55 % 45 %

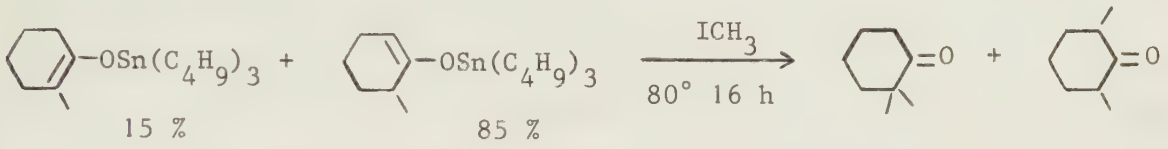
On mélange 18,4 g (46 mmoles) d'énoxyétain et 19,6 g (138 mmoles) d'iodure de méthyle.

On isole par distillation une fraction de 5,2 g (E_{25}=71°).

Une étude par CPV (HP Apiezon 20 % 140°) montre qu'elle ne contient pratiquement pas de méthyl-2 cyclohexanone mais de la diméthyl-2,2 et 2,6 cyclohexanone (53 % et 47 %).

Le spectre RMN de cette fraction présente un singulet à 1,05 ppm ($>C(\underline{CH_3})_2$) et un doublet centré à 1,04 ppm ($>CH-CH_3$, J = 7 cps). L'intégration après étalement sur 100 Hz indique 52 % de diméthyl-2,2 cyclohexanone et 48 % de diméthyl-2,6.

L'attribution de ces déplacements chimiques a été confirmée par la deuxième manipulation.



15 % 85 %

Le mélange de départ comprenait 10 g d'énoxyétain (25 mmoles) et 10,6 g d'iodure de méthyle (75 mmoles).

On isole 2,8 g de produit par distillation (E_{25} = 72-74°).

Le dosage par CPV (HP Apiezon 20 % 140°) donne 18 % de diméthyl-2,2 cyclohexanone et 82 % de diméthyl-2,6 cyclohexanone.

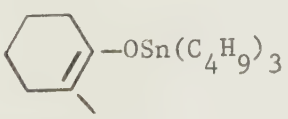
Le spectre RMN présente un singulet à 1,05 ppm et un doublet centré à 1,04 ppm (J = 7 cps). (Le doublet de la méthyl-2 cyclohexanone est à 0,95 ppm J = 6 cps).

L'intégration donne respectivement 25 % et 75 % des deux cétones.

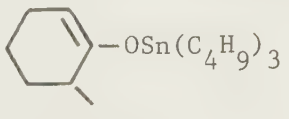
3) Etude cinétique

L'étude cinétique effectuée dans ce chapitre a été réalisé de la façon suivante :

On mélange dans un petit réacteur maintenu à une température de 60° (± 1°), 8,8 g (22 mmoles) d'énoxyétain de la méthyl-2 cyclohexanone



65 %



35 %

et 25 g (176 mmoles) d'iodure de méthyle contenant 2,76 mmoles d'éthylbenzène servant d'étalon interne. Des prises d'essais (0,1cc) sont faites avec une

seringue, à des temps déterminés, et versés dans du chlorure d'acétyle, fraichement distillé, afin de transformer l'énoxyétain en acétate d'énol et chlorure de tributylétain. L'apparition des cétones alkylées est suivie par CPV (Apiezon 20% 140°).

B - POLYALKYLATIONS

Les quelques résultats nouveaux que nous donnons ici concernent l'alkylation de la cyclohexanone par l'iodure d'isopropyle (Tableau X p. 40)

- Préparation de l'isopropyl-2 cyclohexanone

On mélange le cyclohexenoxytributylétain avec un large excès d'iodure d'isopropyle (5 fois). On porte le mélange à 140° pendant 60 h en l'absence ou en présence du mélange DME/HMPT = 10/1.

Dans le premier cas, nous mettons en évidence de faibles quantités d'isopropyl-2 cyclohexanone (5 %) alors que dans le second nous isolons une fraction de 1 g ($E_{0,2}$ = 35-55°) (à partir de 7,4 g (19 mmoles) d'énoxyétain).

La chromatographie révèle que cette fraction contient essentiellement de l'isopropyl-2 cyclohexanone (HP Carbowax 30 % 180°) et un peu d'HMPT. La cétone a été identifiée par rapport au produit pur. Il a été obtenu au laboratoire, selon la méthode de G. STORK (5) aux sels d'imines et isolé pur par CPV préparative (HP silicone 30 % 180°). Le spectre RMN présente notamment un doublet à 0,88 cps (J = 6 cps) IR : $\nu_{c=o}$ = 1705 cm^{-1}

La fraction de 1 g présente la même absorption RMN caractéristique et IR $\nu_{c=o}$ = 1705 cm^{-1} .

Chapitre II : ALKYLATION D'ALDEHYDES

Rappelons que la préparation des esters d'énols d'aldéhydes a été décrite précédemment. D'autre part, la réaction de transalcoxylation se fait d'une manière identique à celle décrite pour les cétones.

Toutes les réactions sont conduites de la même façon :

On verse sous argon trois fois la quantité théorique d'agent alkylant dans l'énoxyétain (20 à 100 mmoles en général). Le mélange est mis au reflux du dérivé halogéné pendant 14 h dans un appareillage protégé de l'humidité. Les produits sont distillés directement.

I - ALKYLATION PAR DES HALOGENURES NON FONCTIONNELS (Tableau XI p. 44

Nous avons étudié les produits de réactions par RMN, IR et CPV sur des mélanges contenant toujours un peu d'agent alkylant. Nos résultats sont rassemblés dans le tableau ci-contre : (p. 116 et 117)

II - ALKYLATION PAR DES HALOGENURES FONCTIONNELS (Tableau XII p 48)

A - CAS DES ESTERS αBROMES

- Préparation de l'ester γ aldéhyde (formyl-4, diméthyl-3,3 propanoate d'éthyle) et de la γ éthoxybutyrolactone (éthoxy-4, diméthyl-3,3 butyrolactone).

On mélange sous argon 27,4 g (76 mmoles) d'énoxyétain dérivé de l'isobutyraldéhyde $(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3$ et 25,4 g (152 mmoles) de bromoacétate d'éthyle que l'on met à réagir à 150° pendant 14 h.

La distillation permet d'isoler 9 g d'un mélange de deux produits ($E_{0,2}$ = 40-60°) que l'on sépare par CPV préparative (A 700 SE 30 % 175° Inj. 250° Det. 195° He 3 kg/ cm^2).

	Enoxyétains $\Sigma_3=(C_4H_9)_3$	RX	Fraction distillée	Produits formés identification physicochimique (RMN, IR)
1	$(CH_3)_2C=CHOSn\Sigma_3$	CH_3I	$E_{180}=35°$	$(CH_3)_3CCHO$ RMN : s 1,05 ppm (9H) s 9,45 ppm (1H) IR $\nu_{C=O}$ 1725 cm^{-1} ν_{CH} 2700 cm^{-1}
2	$(CH_3)_2C=CHOSn\Sigma_3$	C_2H_5I	$E_{200}=43-50°$	$(C_2H_5)C(CH_3)_2CHO$ RMN : t 0,82 ppm (3H) s 1,00 ppm (6H) q 1,50 ppm (2H) s 9,45 ppm (1H) IR $\nu_{C=O}$ 1720 cm^{-1} ν_{CH} 2700,2800 cm^{-1}
3	$(C_2H_5)_2C=CHOSn\Sigma_3$	CH_3I	$E_{175}=85°$	$(C_2H_5)_2C(CH_3)CHO$ RMN : t 0,82 ppm (6H) s 1,00 ppm (3H) q 1,50 ppm (4H) s 9,50 ppm (1H) IR $\nu_{C=O}$ 1720 cm^{-1} ν_{CH} 2693,2800 cm^{-1}
4	$(C_2H_5)_2C=CHOSn\Sigma_3$	C_2H_5I	$E_{60}=70-73°$	$(C_2H_5)_3CCHO$ RMN : t 0,81 ppm (9H) q 1,51 ppm (6H) s 9,45 ppm (1H) $\nu_{C=O}$ 1720 cm^{-1} ν_{CH} 2600,2800 cm^{-1}

- Dans les essais 1 et 2 ; les aldéhydes formés ont été dosés par CPV par rapport à des produits commerciaux (Fluka).
  essai 1 : Pivalaldéhyde (HP Porapak 150-200°/mm)
  essai 2 : Diméthyl-2,2 butyraldéhyde (HP Carbowax 30% 100°)
- Pour les autres manipulations, les dosages ont été réalisés par RMN.
- essai 5 : les deux aldéhydes sont le méthyl -2 isobutyraldéhyde et le diméthyl-2,2 butyraldéhyde. Ce dernier composé se forme lors de l'essai 2 et de plus est commercial Nous avons vérifié que le temps de rétention d'un des deux aldéhydes correspond bien au diméthyl-2,2 butyraldéhyde (HP Carbowax 30 % 100°).

Enoxyétains $\Sigma_3=(C_4H_9)_3$	RX	Fraction distillée	Produits formés identification physicochimique (RMN, IR)
5 $\begin{cases}(CH_3)_2CHCH=CHOSn\Sigma_3 & (70)\\ C_2H_5C(CH_3)=CHOSn\Sigma_3 & (30)\end{cases}$ (54 mmoles)	CH_3I	$E_{165}=65°$	$\begin{cases}(CH_3)_2CHCH(CH_3)CHO & (60)\\ C_2H_5C(CH_3)_2CHO & (40)\end{cases}$ RMN : s 9,45 ppm d 9,68 ppm $\frac{s}{d}=\frac{40}{60}$ IR $\nu_{c=o}$ 1720 cm^{-1} ν_{CH} 2700 cm^{-1}
6 $\begin{cases}(CH_3)_2CHCH=CHOSn\Sigma_3 & (70)\\ (C_2H_5)C(CH_3)=CHOSn\Sigma_3 & (30)\end{cases}$	C_2H_5I	$E_{100}=65°$	$\begin{cases}(CH_3)_2CHCH(C_2H_5)CHO & (40)\\ (C_2H_5)_2C(CH_3)CHO & (60)\end{cases}$ RMN : s 9,42 ppm d 9,50 ppm $\frac{s}{d}=\frac{60}{40}$ IR $\nu_{c=o}$ 1720 cm^{-1} ν_{CH} 2700 cm^{-1}
7 $C_2H_5CH=CHOSn\Sigma_3$	CH_3I	$E_{100}=45°$	$C_2H_5CH(CH_3)CHO$ RMN : t 0,95 ppm d 1,10 ppm m 1,62 et 2,30ppm (3H) d 9,70 ppm (1H) IR $\nu_{c=o}$ 1720 cm^{-1} ν_{CH} 2700,2800 cm^{-1}
8 $C_5H_{11}CH=CHOSn\Sigma_3$	CH_3I	$E_{30}=75°$	$C_5H_{11}CH(CH_3)CHO$ RMN : t 0,90 ppm (3H) d 1,09 ppm (3H) d 9,60 ppm (1H) IR $\nu_{c=o}$ 1725 cm^{-1} ν_{CH} 2700,2810 cm^{-1}

- essai 6 : il se forme également deux aldéhydes : 1'éthyl-2 isovaléraldéhyde et 1'éthyl-2, méthyl-2, butyraldéhyde. Une compraison par CPV a permis d'identifier 1'éthyl-2 méthyl-2 butyraldéhyde à partir de 1'essai 3 et confirmer les résultats RMN.

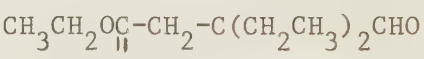
L'étude IR et RMN des deux produits isolés purs est décrite dans la partie théorique.

Analyse pour $C_8H_{14}O_2$	C %	H %
calculé	60,75	8,86
ester aldéhyde trouvé	58,74	8,83
éthoxylactone trouvé	61,15	8,57

- Nous avons préparé de la même façon l'ester γ aldéhyde β,β-diéthyl succinique et la β,β-diéthylγ éthoxy-butyrolactone .

La séparation a été effectuée sur une fraction de 9,5 g ($E_{0,4}$ = 70-75°) par CPV préparative (A 700 SE 30 % 200° Inj. 260° Dét. 180° He 3 kg/cm^2).

Les spectres RMN et IR des deux produits sont en accord avec leur structure supposée. En RMN, nous observons notamment les absorptions suivantes :

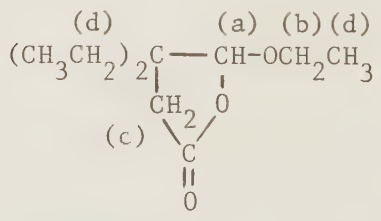


(a) s 9,41 ppm (1H)

(b) q 4,07 ppm (2H)

(c) s 2,44 ppm (2H)

(d) m 1,85-0,80 ppm (13H)



(a) s 5,11 ppm (1H)

(b) m 3,71 ppm ABX_3 (2H)

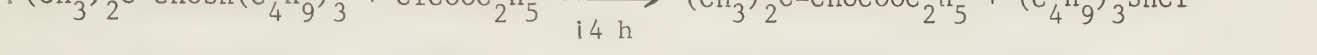
(c) s 2,20 ppm (2H)

(d) m 1,80-0,75 ppm (13H)

Le méthylène du cycle lactonique donne un spectre AB dont les deux pics centraux sont pratiquement confondus et dont les deux pics externes apparaissent à peine :

Analyse pour $C_{10}H_{18}O_2$	C %	H%
calculé	64,51	9,67
lactone trouvé	64,58	9,55

B - CAS DES AUTRES HALOGENURES



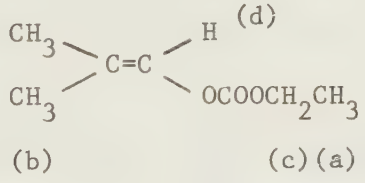
$$1\,(CH_3)_2C{=}CHOSn(C_4H_9)_3 + ClCOOC_2H_5 \xrightarrow[14\ h]{140^\circ} (CH_3)_2C{=}CHOCOOC_2H_5 + (C_4H_9)_3SnCl$$

12,6 g (35 mmoles) 7,6 g (70 mmoles)

On isole par distillation une fraction de 4,8 g (E_{200}=120°)

Après redistillation de cette dernière, on isole un produit pratiquement pur E_{25}= 72° (il contient environ 5 % de chloroformiate d'éthyle HP Apiezon 20 % 150°).

Les caractéristiques IR et RMN de cette fraction sont les suivantes :



RMN (a) t 1,32 ppm (3H)
(b) s (large) 1,65 ppm (6H)
(c) q 4,20 ppm (2H)
(d) m 6,63 ppm (1H)

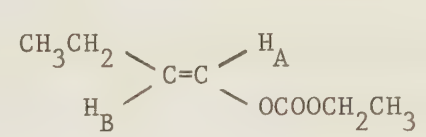
IR $\nu_{C=O}$ 1755 cm^{-1}
$\nu_{C=C}$ 1690 cm^{-1}

Le même spectre RMN effectué dans le benzène permet de différencier les deux méthyles sur la double liaison (9 cps).

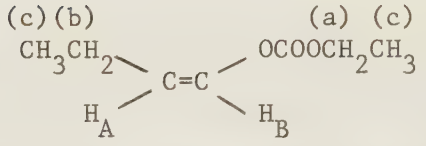
$$2\ C_2H_5CH{=}CHOSn(C_4H_9)_3 + ClCOOC_2H_5 \xrightarrow[16\ h]{140^\circ} C_2H_5CH{=}CHOCOOC_2H_5 + (C_4H_9)_3SnCl$$

9 g (25 mmoles) 5,4 g (50 mmoles)

On isole une fraction de 3,5 g (E_{200}=123°). Après redistillation, cette fraction contient toujours un peu de chloroformiate d'éthyle. Ses spectres RMN et IR présentent les absorptions suivantes :



RMN 70% : H_A trans 6,85 ppm ; H_B trans 5,35 ppm



30% : H_A cis 6,75 ppm ; H_B cis 4,75 ppm

(a) q 4,15 ppm (2H)
(b) q_i 2,02 ppm (2H)
(c) m 1,40-0,75 ppm (6H)

IR bande large et intense 1710-1750 cm^{-1}

$$3\ (CH_3)_2CH{=}CHOSn(C_4H_9)_3 + ClCH_2OCH_3 \xrightarrow[14h]{100^\circ} CH_3OCH_2C(CH_3)_2CHO$$

8,7 g (24 mmoles) 5,8 g (72 mmoles)

Le mélange des réactifs est exothermique :

On isole 4,6 g d'un mélange de produit (E_{150} = 82°) comprenant notamment de l'éther chlorométhylique.

Une redistillation permet d'éliminer la presque totalité de l'éther chlorométhylique. L'étude RMN et IR de cette nouvelle fraction est la suivante :

$CH_3OCH_2C(CH_3)_2CHO$
(c) (b) (d) (a)

RMN (a) s 9,45 ppm (1H)
(b) s 3,33 ppm (5H)
(c) s 3,28 ppm (5H)
(d) s 1,03 ppm (6H)

IR $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1}
ν_{CH} 2700 cm^{-1}

4 $(C_2H_5)_2C=CHOSn(C_4H_9)_3$ + $ClCH_2OCH_3$ $\xrightarrow[14h]{100°}$

10,8 g (30 mmoles) 4,8 g (60 mmoles)

$(C_2H_5)_2C=CHOCH_2OCH_3$ + $(C_2H_5)_2C(CH_2OCH_3)CHO$ + $(C_4H_9)_3SnCl$

On isole par distillation une fraction de 3,4 g (E_{25} = 50-72°) dont les spectres RMN et IR sont en accord avec les formules ci-dessus :

$(CH_3CH_2)_2C=CHOCH_2OCH_3$
(g)(e) (d)(c) (b)

$(CH_3CH_2)_2C(CH_2OCH_3)CHO$
(g)(f) (b) (b) (a)

RMN (a) s 9,35 ppm
(b) (CH_2, CH_3) 3,25-3,36 ppm
(c) s 4,65 ppm
(d) s (large) 5,86 ppm
(e) q 2,10 ppm
(f) q 1,55 ppm
(g) m 1,10-0,60 ppm

IR $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1}
$\nu_{C=C}$ 1680 cm^{-1}
ν_{CH} 2700 cm^{-1}

L'intégration est en accord avec la présence de 40 % d'aldéhyde dans le mélange.

IV - TRAVAIL EXPERIMENTAL RELATIF A LA DEUXIEME PARTIE

ALKYLATION EN α DE GROUPES FONCTIONNELS A PARTIR DE DERIVES ORGANOSTANNIQUES PAR ECHANGE DE METAL OU ADDITION DE SELS ALCALINS

Chapitre I : ALKYLATION DE CETONES

I - ALKYLATION PAR ECHANGE AU MOYEN D'UN ORGANOLITHIEN

Les organolithiens utilisés sont C_6H_5Li ou CH_3Li. Ils sont préparés dans l'éther selon les méthodes décrites dans la littérature (86, 87, 88) et dosés avant usage par la technique de la double titration (89).

A- Réaction d'échange et alkylation

On verse la quantité théorique d'organolithien dans le stannique en opérant à l'abri de l'air. On élimine ensuite l'éther que l'on remplace par le DME, puis le milieu réactionnel est agité pendant une heure.

On verse alors l'agent alkylant en excès dans l'énolate de lithium à 0°.

Suivant la réactivité de l'agent alkylant on hydrolyse immédiatement ou on met à chauffer le milieu réactionnel pour compléter la réaction.

B- Résultats : Tableau XIV p. 65

- Les résultats des essais 1, 2, 3 ont été analysés par chromatographie ou RMN dans les conditions habituelles (partie expérimentale de la 1ère partie).

- L'essai 4 a porté sur l'alkylation de la méthyl-2 cyclohexanone à partir de 26,1 g (65 mmoles) d'énoxyétain . On isole par distillation une fraction de 2,2 g (E_{28} = 68-72). L'étude par CPV montre qu'elle contient un seul produit que la RMN permet d'identifier à la diméthyl-2,2 cyclohexanone (singulet à 1,04 ppm (6H)).

- L'essai 5 et 6 ont donné uniquement la méthyl-2 cyclohexanone identifiée par CPV (HP Apiezon 20 % 140°).

- L'essai 7 a porté sur l'alkylation de la cyclohexanone (8,5 g soit 22 mmoles d'énoxyétain) par le bromure d'allyle (8 g soit 66 mmoles).

On isole par distillation une fraction de 2,9 g (E_{25}=70-103) qu'une nouvelle rectification ne suffit pas à purifier complètement (E_{25}=85-98°) Elle contient toujours un peu de cyclohexanone et de méthyltributyl étain.

Son spectre RMN présente notamment les absorptions caractéristiques des protons.éthyléniques entre 4,75 et 6,05 ppm. L'étude IR donne les bandes suivantes :

$\nu_{c=o}$ 1710 cm^{-1} ; $\nu_{c=c}$ 1640 cm^{-1} ; ν_{CH} 3040 cm^{-1}

- L'essai 8 : l'isopropyl-2 cyclohexanone a été dosée par CPV par rapport à un échantillon de cétone pure (HP Carbowax 30 % 180°) en utilisant les résultats précédemment décrits (1ère partie).

II - ALKYLATION PAR ECHANGE AU MOYEN D'UN ORGANOMAGNESIEN

Les organomagnésiens utilisés ont été préparés selon la méthode classique et dosés par acidimétrie (90).

A- Mode de formation et alkylation de l'énolate magnésien

On verse la quantité calculée d'organomagnésien (dans l'éther) sur le dérivé organostannique à l'abri de l'humidité de l'air. On élimine l'éther par dépression de la trompe à eau et le remplace par l'HMPT fraichement distillé (1 cm^3 par mmole de dérivé organostannique). Le milieu réactionnel est agité deux heures à 50°.

On verse ensuite un excès (3 fois) d'agent alkylant et chauffe le mélange pendant deux à trois heures à 90°.

On hydrolyse enfin à l'eau acidulée, et on extrait à l'éther. La phase éthérée est séchée puis distillée.

B- Résultats - Tableau XV p. 67

Tous les essais effectués donnent des produits d'alkylation que nous avons étudiés par CPV ou RMN, dans des conditions identiques à celles décrites précédemment.

Chapitre II : ALKYLATION DE NITRILES ET D'ESTERS

I - SYNTHESE DES PRODUITS DE DEPART

A - NITRILES ET ESTERS

- Le nitrile crotononique utilisé est commercial (FLUKA)

- Le nitrile diméthylacrylique est synthétisé par condensation de l'acétone sur l'acide cyanoacétique en présence de pipéridine suivie de décarboxylation et déshydratation (91).

$$CH_3COCH_3 + CNCH_2COOH \longrightarrow (CH_3)_2 \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{COOH}{|}}{C}}-CHCN \xrightarrow[-CO_2]{-H_2O} (CH_3)_2C=CHCN$$

- Les diméthylacrylates de méthyle ou d'éthyle ont été préparés à partir de l'acide commercial (FLUKA) par estérification avec l'alcool correspondant.

B - NITRILES ET ESTERS α STANNIQUES

Nous avons suivi les modes opératoires décrits par G. COLIN (71)

1) Nitriles

- $C_2H_5CH(CN)Sn(C_4H_9)_3$

$$\underset{29,2\ g\ (0,1\ mole)}{(C_4H_9)_3SnH} + \underset{13,4\ g\ (0,2\ mole)}{CH_3CH=CHCN} \xrightarrow[5h]{150°} C_2H_5\underset{\underset{Sn(C_4H_9)_3}{|}}{CHCN}$$

Le mélange est porté à 150° pendant 5h dans un appareillage maintenu sous argon.

Le nitrile α-stannique est isolé dans une fraction de distillation, de 30 g ($E_{0,5}$ = 132-134°).

$$- (CH_3)_2CHCH(CN)Sn(C_4H_9)_3$$

$$(C_4H_9)_3SnH + (CH_3)_2C{=}CHCN \xrightarrow{UV} (CH_3)_2CHCHCN \quad | \quad Sn(C_4H_9)_3$$

18,9 g (0,065 mole) 11,1 g (0,137 mole)

L'irradiation des réactifs est réaliséepar un brûleur Philips HPK 125 placé à 15 cm du réacteur maintenu en atmosphère d'argon. La température du mélange est ainsi porté approximativement à 70°C. L'irradiation est poursuivie pendant 18 h.

On isole par distillation 18 g de produit α-stannique (E_1 = 150°).

2) Esters

$$- (CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)Sn(C_4H_9)_3$$

$$(C_4H_9)_3SnH + (CH_3)_2C{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow{UV} (CH_3)_2CHCH(COOC_2H_5)Sn(C_4H_9)_3$$

29,1 g (0,1 mole) 25,7 g (0,2 mole)

Les conditions opératoires sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. On isole 20 g ($E_{0,2}$ = 130°) d'ester α-stannique .

$$- (CH_3)_2CHCH(COOCH_3)Sn(C_4H_9)_3 \qquad (E_{0,2} = 120°)$$

Même mode opératoire à partir de 29,1 g (0,1 mole) d'hydrure de tributylétain et 22,8 g (0,2 mole) de diméthylacrylate de méthyle.

C - BROMURES DE LITHIUM OU DE MAGNESIUM

Ces sels sont obtenus par réaction du dibromoéthane avec du lithium granulé ou du magnésium dans l'éther. Le perchlorate de lithium utilisé est commercial (FLUKA).

II - METHYLATION DE NITRILES OU ESTERS (Tableau XVII p. 73)

A - PAR ECHANGE DE METAL

Les alkylations par le méthyllithium ont été effectuées en deux temps. On verse dans l'organostannique la quantité calculée de méthyllithium dans l'éther. La réaction est exothermique. On élimine l'éther sous dépression de la trompe à eau et on remplace par du DME. On agite le mélange une heure à température ambiante puis verse alors un excès (3 fois) d'iodure de méthyle dans le dérivé métallique maintenu à 0°. On maintient l'agitation une demi-heure, hydrolyse, extrait, sèche et distille.

1) Méthyl-2 butyronitrile $C_2H_5CH(CH_3)CN$

Il a été synthétisé à partir de 15 g (45 mmoles) de nitrile α-stannique et dosé par CPV sur une fraction de 4 g (E_{100} = 30-65°). Cette fraction contient du DME, du nitrile d'hydrolyse et du nitrile alkylé. Le dosage a été effectué en utilisant du méthyl-2 butyronitrile pur (VA 1200 Carbow Carbowax 10 % 70°).

La fraction précédente a été redistillée (E_{760}= 115°). Elle présente notamment en IR $\nu_{C\equiv N}$ à 2240 cm^{-1} et en RMN un doublet à 1,27 ppm ainsi qu'un massif entre 2,15 et 2,83 ppm ($\geq$CH-CN).

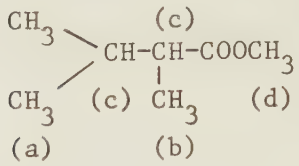
Ces résultats ont été confirmés par les études de l'alkylation en présence de sel.

2) Méthyl-2 diméthylacrylate de méthyle $(CH_3)_2CHCH(CH_3)COOCH_3$

Il a été obtenu à partir de 34,5 g (85 mmoles) de dérivé stannique.

Il a été séparé pur par CPV préparative dans une fraction de 15,5 g (E_{60} = 25-60°) en utilisant le Mégachrome (colonne 123° Dét. 135°).

Ses caractéristiques IR et RMN sont les suivantes :



RMN (a) d 0,90 ppm (6H)
(b) d 1,08 ppm (3H)
(c) m 1,72-2,48 ppm (2H)
(d) s 3,63 ppm (3H)

IR $\nu_{c=o}$ 1740 cm^{-1}

B - EN PRESENCE DE SELS

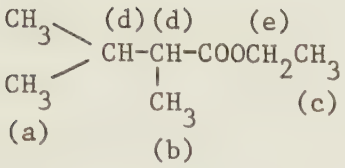
Les alkylations en présence de sels ont été effectuées en additionnant sous argon à l'alcoxyétain une quantité égale de sel puis une quantité triple d'iodure de méthyle dans le DME. Le mélange est porté à 80° pendant 16 h. Au bout de ce temps, il est hydrolysé. Après extraction et distillation, on analyse les produits par CPV.

Résultats

- Le méthyl-2 diméthylacrylate de méthyle a été préparé à partir de 23,6 g (58 mmoles) de dérivé α-stannique et isolé dans une fraction de 12,3 g (E_{60} = 30-61) par CPV préparative (A 700 Apiezon 90° Inj. 210° Dét. 250° He 4 kg/cm^2).

- Le méthyl-2 diméthylacrylate d'éthyle a été synthétisé à partir de 17,3 g (41 mmoles) de dérivé α-stannique. Il a été isolé pur par CPV préparative (A 700 Apiezon 120° Dét. 240° Inj. 240° He 4 kg/cm^2) à partir d'une fraction de 11 g (E_{52} = 65-70) contenant essentiellement du DME.

Les très faibles quantités de produits isolés purs ne nous ont permis d'effectuer que les spectres IR et RMN :



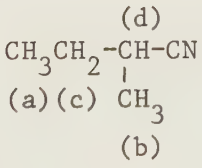
RMN (a) d 0,90 ppm (6H)
(b) d 1,06 ppm (3H)
(c) t 1,22 ppm (3H)
(d) m 1,70-2,45 ppm (2H)
(e) q 4,05 ppm (2H)

IR $\nu_{c=o}$ 1745 cm^{-1}

- Les deux manipulations effectuées avec le butyronitrile et le bromure de lithium et le bromure de magnésium ont permis d'isoler par distillation des fractions respectives de 12,6 g (E_{70} = 40-50) et de 9,5 g (E_{25} = 25-32).

L'étude par CPV, par référence à des produits purs, montre que ces fractions contiennent du DME, du butyronitrile et du méthyl-2 butyronitrile.

La redistillation de la fraction de 9,5 g a permis d'isoler un produit E_{760} = 115-120°. Son spectre IR et RMN présente les caractéristiques suivantes :

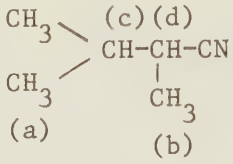


RMN (a) t 1,05 ppm (3H)
(b) d 1,27 ppm (3H)
(c) q_i 1,55 ppm (2H)
(d) se 2,46 ppm (1H)
ce spectre RMN est identique à celui de méthyl-2 butyronitrile pur.

IR $\nu_{C\equiv N}$ 2240 cm^{-1}

- L'essai effectué sur le diméthylacrylonitrile a porté sur 30,2 g (81 mmoles) de dérivé α-stannique.

On isole une fraction de 6,7 g (E_{25} = 25-47) dont on extrait par CPV préparative (A 700 Carbowax 128° Dét. 245° Inj. 240° He 2,5 kg/cm^2) une fraction pure identifiée par RMN et IR au produit alkylé attendu.



RMN (a) d 1,02 ppm (6H)
(b) d 1,25 ppm (3H)
(c) m 1,44-2,12 ppm (1H)
(d) q_i 2,53 ppm (1H)

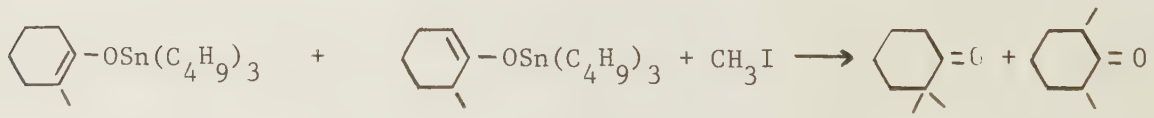
IR $\nu_{C\equiv N}$ 2238 cm^{-1}

Chapitre III : DISCUSSION DU RÔLE DES SELS

Deux réactions d'énoxyétains de la cyclohexanone avec l'iodure de méthyle en présence de bromure de magnésium sont envisagés dans ce chapitre (Tableau XVIII p. 78)

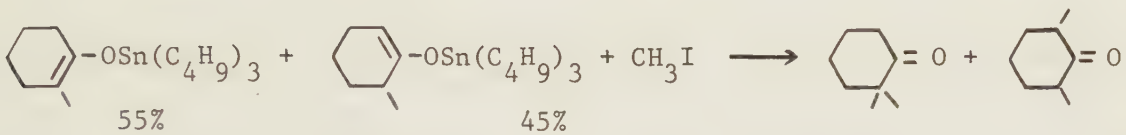
Le mode opératoire est le même que celui décrit précédemment pour l'alkylation de nitriles ou d'esters en présence de sels.

Les deux essais sont les suivants :

a) 

15 % 85 %

On met à réagir un mélange de 10,8 g (27 mmoles) de dérivé organostannique et de 11,5 g d'iodure de méthyle (81 mmoles) en présence d'un excès de $MgBr_2$. Après hydrolyse du milieu et extraction, on isole une fraction de 2,3 g (E_{25} = 72°). Les rendements en diméthyl-2,2 et 2,6 cyclohexanone établis par CPV (HP Apiezon 20 % 140°) sont respectivement de 16 % et 47 %. On note également la présence de triméthyl-2,2,6 cyclohexanone (20 %).

b) 

55% 45%

24,9 g (62 mmoles) 27 g (182 mmoles)

On isole une fraction de 5,5 g (E_{30} = 73°) qui contient de la diméthyl-2,2 cyclohexanone (47 %), de la diméthyl-2,6 cyclohexanone (30 %) et de la triméthyl-2,2,6 cyclohexanone. (13%) .

BIBLIOGRAPHIE

1- H.O. HOUSE.- "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin, INC, NY 1965
2- G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUZKOVIC et R. TERREL.- J. am.chem. Soc. 85, 207 (1963)
3- J. SZMUSKOVIC.- Advances in Organic Chemistry : Methods and Results Vol. 4, J. Wiley, NY. 1963, pp. 1-113
4- K.C. BRANNOCK et R.D. BURPITT.- J.org.chem. 26, 3576 (1961)
5- G. STORK et S.R. DOWD.- J.am.chem.Soc. 85, 2178 (1963)
6- T. CUVIGNY, et H. NORMANT.- C.R.acad.Sci. 268c, 1380, 1969
7- T. CUVIGNY et H. NORMANT.- Bull.Soc.Chim. 3976, 1970
8- H.O. HOUSE et V. KRAMAR.- J.Org.Chem. 28, 3362, 1963
9- H.O. HOUSE et V. KRAMAR.- J.Org.Chem. 27, 4146, 1962
10- H.O. HOUSE et B.M. TROST.- J.Org.Chem. 30, 1341, 1965
11- H.O. HOUSE, W.L. ROELOFS et B.M. TROST.- J.Org.Chem. 31, 646, 1966
12- J. WARKENTIN et O.S.TEE.- Chem. Commun 7, 190, 1966
13- D. CAINE.- J.Org.Chem. 29, 1868, 1964
14- H.O. HOUSE.- Record of Chem. Progress 28 (2), 1967
15- J. FAUVARQUE-HUSTACHE .- Thèse Sciences, Paris 1969
16- W.S. JOHNSON.- J.am.chem.Soc. 65, 1317, 1943
17- W.S. JOHNSON.- J.am.chem.Soc. 66, 215, 1944
18- W.S. JOHNSON et D.S. ALLEN.- J.am.chem.Soc. 84, 2181, 1962
19- A.J. BIRCK et R. ROBINSON.- J.chem.Soc. 501, 1944
20- R.B. WOODWARD et A.A. PATCHETT.- J.chem.Soc. 1131, 1957
21- R.E. IRELAND et J.A. MARSHALL.- J.Org.Chem 27,1615, 1962
22- T.M. HARRIS et C.R. HAUSER.- J.am.chem.Soc. 84, 1750, 1962
23- H.A. SMITH, B.J.L. HUFF, W.J. POWERS et D. CAINE.- J.Org.Chem. 32, 2851, 1967
24- G. STORK, P. ROSEN, N. GOLDAMN, R.V. COOMBS et J. TSUJI.- J am.chem.Soc. 87, 275 275, 1965
25- M.J. WEISS et C. WORKERS.- Tetrahedron Letters 20, 357, 1964
26- M.S. KARASCH et P.O. TAWNEY.- J.am.chem.Soc. 63, 2308, 1941
27- H.O. HOUSE et B.M. TROST.- J.Org.Chem.30, 2502, 1965
28- G. STORK et P.F. HURDRLIK.- J.am.chem.Soc. 90, 4462, 1968

29- C.R. KRUGER et E.G. ROCHOW.- Angew Chem. 75, 793, 1963
30- C.R. KRUGER et E.G. ROCHOW.- J.Org.Chem. 1, 476, 1964
31- R. BOURHIS et E. FRAINNET.- Bull.Soc.Chim., 3552, 1957
32- A. BAZOIN, J. DUNOGUES et M. LEFORT.- C.A. 1876z, 1967
33- M. PEREYRE, G. COLIN et J. VALADE.- Bull.Soc.Chim. 746, 1967
34- M. PEREYRE et J. VALADE.- C.R.Acad.Sci. 263, 1253, 1965
35- M. PEREYRE et J. VALADE.- Bull.Soc.Chim. 2420, 1965
36- M. PEREYRE.- Thèse Sciences, Bordeaux 1965
37- M. PEREYRE et J. VALADE.- Bull.Soc.Chim., 1928, 1967
38- W.J. CONSIDINE et J.J. VENTURA.- Chem.Ind. 583, 1962
39- G.L. GRADY et H.G. KUIVILA.- J.Org.Chem 34 (6), 2014, 1969
40- K. ITOI.- Brevet français n° 1368 522- C.A. 62, 2794, 1965
41- K. ITOI et S. KUMANO.- Nogya Kagaku Zasshi 70, 82, 1967
42- B. BELLEGARDE.- Thèse Sciences, Bordeaux 1969
43- A.G. DAVIES, P.R. PALAU et S.C. VASHISTA.- Chem.Ind. 229, 1967
44- W.M. QUATTLEBAUM Jr et C.A. NOFFSINGER.- Brevet américain n° 2466 737
C.A. 43, 7037, 1949
45- W.M. QUATTLEBAUM Jr et C.A. NOFFSINGER.- Brevet américain n° 2467 095
C.A. 43, 7953, 1949
46- W.M. QUATTLEBAUM Jr et C.A. NOFFSINGER.- Brevet américain n° 2466 737
C.A. 43, 5795, 1949
47- B.R. BAKER, K. HEWSON, L. GOLDMAN et A. BENITEZ.- J.am.chem.Soc. 80, 6582,1958
48- H.O. HOUSE et H.W. THOMPSON.- J.Org.Chem., 26, 3729, 1961
49- P. BEDOUKIAN.- J.am.chem.Soc.- J.am.chem.Soc. 66, 1325, 1944
50- D.Y. CURTIN et M.J. HURWITZ.- J.am.chem.Soc. 74, 5381, 1952
51- Y. ODIC et M. PEREYRE .- C.R.Acad.Sci. 69, 469, 1969
52- S. GELIN et J. ROUET.- C.R.Acad. 267, 330, 1968
53- a) G.L. GRAHAM et F.J. Mc QUILLIN.- J.am.chem.Soc. 4634, 1963
53- b) F.H. BOTTOM et F.J. Mc QUILLIN.- Tetrahedron Letters 21, 1975, 1967
54- I.F. LUTSENKO, Y. BAUKOV, I YU BELAVIN.- J.Org.Chem. 17, P 13, 1969
55- D. CAINE et B.J.L. HUFF.- Tetrahedron Letters, 39, 4695, 1966
56- P. HUDRLIK.- Thèse, Columbia University, 1968
57- B.J.L. HUFF.- Thèse, Inst of Technology of Georgia, 1968
58- G. STORK, P. ROSEN, N.L. GOLDMAN et P.A. TARDELLA.- J.am.chem.Soc. 83, 2965
1961
59- P.A. TARDELLA.- Tetrahedron Letters,14, 1117, 1969

60- G. BUEGER, W.M. PELLETIER.- Tetrahedron Letters 40,3555, 1965
61- A.L. KURZ, I.P. BELETSKAYA, A. MACIAS et U.A. REUTOV.- Tetrahedron Letters 33, 3679, 1968
62- W.J. LE NOBLE, H.F. MORRIS.- J.org.Chem. 34 (6), 1969, 1969
63- J. SEYDEN-PENNE.- Bull.Soc.Chim., 3871, 1968
64- S.T. YOFFE, K.V. VATSMO et E.E. KUGUTCHEVA.- Tetrahedron Letters 10, 593, 1965
65- G. WITTIG et H. REIFF.- Angew Chem. Intern. Edit. 7, 7, 1968
66- A.I. MEYERS, A. NOBEYA, H.W. ADICKES et I.R. POLITZER.- J.am.chem.Soc. 91,763, 1969
67- Y. ODIC et M. PEREYRE.- C.R.Acad.Sci., 270, 100, 1970
68- A.G. DAVIES et W.R. SYMES.- Chem.Commun 2, 25, 1965
69- H. DES ABBAYES.- Bull.Soc.Chim. 3367, 1970
70- A.C. COPE, H.C. HOLMES, H.O. HOUSE.- "Organic Reactions" vol. IX, 107, 1957
71- G. COLIN.- Thèse Docteur-Ingénieur, Bordeaux 1967
72- M. PEREYRE et Y. ODIC.- Tetrahedron Letters, 7, 505, 1969
73- G. STORK et P.F. HYDRLIK.- J.am.chem.Soc. 90(16), 4464, 1968
74- J.G. NOLTES et G.J.M. VAN DER KERK.- "Functionaly Substituted Organotin Compounds Compounds" 1958
75- F. PAULIK.- Thèse University of Cincinnati, 1964
76- O.A. REUTOV et I.P. BELETSKAYA.- "Reaction Mecanism of organometallic" Compounds, 1968
77- H. FARNSWORTH et J. PEKOLA.- Ann.Chem. 31, 410, 1959
78- K.A. KOCHESKKOV.- Ber. 61, 1659, 1928
79- H. GILMAN et W.B. KING.- J.am.chem.Soc., 51, 1213, 1929
80- H. GILMAN et S.D. ROSENBERG.- J.am.chem.Soc. 75, 3592,1953
81- J. CROUZET, L. GIRAL, G. CAUQUIL, J. ROUZAUD.- Bull.Soc.Chim.10, 3722, 1970
82- C. ESCLAMADON.- Thèse Sciences, Bordeaux, 1961
83- A. JOHANNISSIAN et E. AKYNIAN.- Bull. Univ.Etat R.SS Armenie,CA 25, 921, 1931
84- BELSTEIN.- 7, II, 10
85- P. REYCHLER.- Bull.Soc.Chim. 1 (14), 1195, 1097
86- H. GILMAN et J.W. MORTON Jr.- Organic Reactions, VIII, 287, 1954
87- H. GILMAN, E.A. ZOELLNER et W.M. SELBY.- J.am.chem.Soc., 54, 1957, 1932
88- H. GILMAN, E.A. ZOELLNER et W.M. SELBY.- J.am.chem.Soc., 55, 1253, 1933
89- H. GILMAN et F.K. CARTLEDGE.- J.Org.Chem. 2, 447, 1964
90- H. GILMAN, E.A. ZOELLNER et S.B. DICKEY.- J.am.chem.Soc.51, 1576, 1929
91- M.M. SHEMIAKIN et D.M. TRACHTENBERG.- Doklad Akad. Nauk.SSSR, 24, 763, 1939.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION

GENERALITES

I- Principales méthodes d'alkylation en α de groupes fonctionnels 9

A- Méthodes aux énamines et aux sels d'imines (méthodes de G. Stork). 9

B- Méthodes à partir de composés à méthylène actif 11

II- Modes d'obtention de dérivés énoxymétalliques 13

A- Enolates alcalins et magnésiens 13

1/ action de bases fortes sur les composés carbonylés énolisables
2/ réduction par les métaux dans l'ammoniac liquide
3/ réactions d'échange à partir de dérivés énoxylés

B- Enoxyétains ou composés fonctionnels α-stanniques 17

1/ addition en 1-4 ou en 1-2 d'hydrure de tributylétain sur des dérivés éthyléniques α-fonctionnels
2/ réaction de transalcoxylation au moyen d'un acétate d'énol.

PREMIERE PARTIE : ALKYLATION EN α DE GROUPES FONCTIONNELS PAR ACTION DIRECTE D'AGENTS ALKYLANTS SUR DES REACTIFS ORGANO STANNIQUES 21

Chapitre I : Alkylation de cétones 25

I- Alkylation par des halogénures simples 25

A- Halogénures saturés

B- Sulfate et tosylate de méthyle

II- Alkylation par des halogénures fonctionnels 29

III- Réactivité comparée des énoxyétains et des autres énolates 32

A- Réactivité de dérivés énoxylés isomères 33
1/ énolisation
2/ alkylation

B- Polyalkylations 38

C- C- et O- alkylations 41

Chapitre II : Alkylation d'aldéhydes 43

I- Alkylation par des halogénures non fonctionnels 44

A- Résultats

B- Tentative d'interprétation des faibles rendements de certains essais

1/ énoxyétains et aldéhyde encombré
2/ énoxyétains et aldéhydes moins encombrés

II- Alkylation par des halogénures fonctionnels 47

A- Cas des esters α-bromés 49

B- Cas des autres halogénures 55

Chapitre III : Alkylation des nitriles et des esters 57

DEUXIEME PARTIE : ALKYLATION EN α DE GROUPE FONCTIONNELS A PARTIR DE DERIVES ORGANOSTANNIQUES, PAR ECHANGE DE METAL OU ADDITION DE SELS 59

Chapitre I : Alkylation de cétones 63

I- Alkylation par échange au moyen d'un organolithien 64

II- Alkylation par échange au moyen d'un organomagnésien 66

III- Comparaison de la méthode d'alkylation directe et de la méthode d'alkylation par échange de métal 68

Chapitre II : Alkylation des nitriles et des esters 71

- Méthylation de nitriles ou esters 72

Chapitre III : Discussion du rôle des sels 75

I- Echange de métal 75

II- Catalyse nucléophile 80

A- "Catalyse externe" 80

B- Assistance nucléophile ou "catalyse interne" 81

RESUME ET CONCLUSION 83

PARTIE EXPERIMENTALE 87

I- Techniques générales 91

II- Matières Premières 95

III- Travail expérimental relatif à la Première Partie 101

IV- Travail expérimental relatif à la Deuxième Partie 123

BIBLIOGRAPHIE 133

Lu et Approuvé

Bordeaux, le

Pour le Président de l'Université
de Bordeaux I

Le Vice-Président